

Adriana Filipa de Figueiredo Oliveira

O CONSUMO DE BENZODIAZEPINAS EM PORTUGAL: PREOCUPAÇÃO CLÍNICA E FORENSE

Dissertação no âmbito do Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses orientada pela Professora Doutora Helena Maria de Sousa Ferreira e Teixeira e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Novembro de 2020



O consumo de benzodiazepinas em Portugal: Preocupação clínica e forense

Adriana Filipa de Figueiredo Oliveira

Dissertação no âmbito do Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses orientada pela Professora Doutora Helena Maria de Sousa Ferreira e Teixeira e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Coimbra

Novembro 2020

<u>Índice</u>

Agradecimentos	3
Índice de Tabelas	4
Índice de Figuras	5
Lista de Abreviaturas	6
Resumo	7
Abstract	8
PARTE I – REVISÃO DA LITERATURA	9
Capítulo I - Benzodiazepinas	10
1. História	10
2. Classificação Farmacoterapêutica	10
3. Propriedades Físico-químicas	11
4. Indicações Terapêuticas	15
4.1 Ansiedade	15
4.2 Insónia e Distúrbios de Sono	17
4.3 Outras Indicações Terapêuticas	20
5. Farmacocinética	22
5.1 Absorção	22
5.2 Distribuição	23
5.3 Metabolização	24
5.4 Eliminação	27
6. Farmacodinâmica e Mecanismo de Ação	27
7. Classificação das Benzodiazepinas quanto à Duração de Ação	30
8. Riscos e Efeitos Secundários das Benzodiazepinas	31
9. Contraindicações e Precauções	32
10. Interações	35
Capítulo II – Epidemiologia – Prescrição e Consumo	36
1. Consumo de Benzodiazepinas a nível internacional	36
2. Consumo de Benzodiazepinas em Portugal	37
Capítulo III – Preocupação Clínica	43
1. Tolerância e Dependência	43
2. Grupos de Risco	44
3. Prescrição de Benzodiazepinas	45
Capítulo IV – Preocupação Forense	48
1. Legislação e Enquadramento médico-legal	48

2. Co	ondução sob Influência de Benzodiazepinas	49
3. Ac	cidentes de Viação	51
4. Co	ontribuição para a Prática de Crimes	52
PARTE II -	- DEFINIÇÃO E JUSTIFICAÇÃO DOS OBJETIVOS	56
PARTE III	– CONTRIBUIÇÃO PESSOAL: TRABALHO EXPERIMENTAL	58
Capítulo	I – Avaliação do Consumo de Benzodiazepinas num estudo realizado e	m Farmácias
Comunita	árias	59
1. De	escrição do Estudo	59
1.1	Amostra	59
1.2	Material e Métodos	59
1.3	Análise de Dados	59
2. Re	esultados	60
PARTE IV	– DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES	74
REFERÊN	CIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
ANEXOS		90

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer à Professora Doutora Helena Teixeira pelo conhecimento e experiência que me transmitiu e pela constante disponibilidade, ajuda, apoio, paciência e compreensão demonstradas ao longo da orientação da presente dissertação de mestrado.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e a todos os Professores Doutores do Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses por toda a sua dedicação e empenho na transmissão de conhecimentos.

À Sr.^a Dr.^a Cristina Lourenço, à Dr^a Daniela Cadete e a toda a equipa da Farmácia Lima da Silva pela disponibilidade na realização de questionários e pela ajuda.

Ao Sr. Dr. Pedro Sales Mano, à Dr^a Daniela Mateus e a toda a equipa da Farmácia Sales Mano pelo apoio e disponibilidade na realização de questionários.

À Sr.^a Dr.^a Maria das Dores Alla Martins, à Dr^a Eliana Mota e a toda a equipa da Farmácia Alla pela ajuda e disponibilidade na realização de questionários.

À Sr.ª Dr.ª Rosa Fonseca e a toda a equipa da Farmácia Quaresma pela oportunidade de realização de questionários e por todo o apoio e ajuda prestada.

À Sr.ª Dr.ª Esperança Silva e a toda a equipa da Farmácia Rocha pela disponibilidade na realização de questionários e pela ajuda.

À minha Mãe e ao meu Pai pelo apoio e compreensão permanentes, pela força, incentivo, paciência, confiança e disponibilidade que sempre me transmitem. Não há palavras para descrever o que sinto e o quanto lhes agradeço por tudo. Sem o apoio deles nunca teria conseguido chegar até aqui.

A toda a minha família por todo o apoio, força e pela compreensão aquando da minha ausência.

Aos meus verdadeiros amigos, de uma vida e para a vida, que estiveram sempre presentes para me incentivar, apoiar e escutar.

À Dr.ª Rosa, ao Dr. Eduardo e a todos os meus colegas de trabalho, cada um em especial, pela compreensão, disponibilidade, apoio, ajuda, boa disposição e paciência e por sempre me facilitarem quando precisei de me ausentar.

A Coimbra, por me fazer crescer a nível pessoal e profissional e por me ter presenteado com amizades para a vida. Coimbra nunca se esquece.

Muito obrigada!

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Benzodiazepinas ansiolíticas com comercialização autorizada atualmente em Portugal e os
seus respetivos nomes comerciais
Tabela 2 - Benzodiazepinas sedativas e hipnóticas com comercialização autorizada atualmente em
Portugal e os seus respetivos nomes comerciais
Tabela 3 - Processo de metabolização das benzodiazepinas ansiolíticas: reações de fase I, principais
metabolitos e tempo de semivida
Tabela 4 - Processo de metabolização das benzodiazepinas sedativas e hipnóticas: reações de fase I,
principais metabolitos e tempo de semivida
Tabela 5 – Classificação das benzodiazepinas ansiolíticas e das benzodiazepinas sedativas e hipnóticas,
em comercialização em Portugal, relativamente à sua duração de ação30
Tabela 6 - Percentagem dos indivíduos inquiridos segundo a toma de benzodiazepinas e o sexo60
Tabela 7 - Prevalência de indivíduos inquiridos e conhecedores do risco de dependência das
benzodiazepinas69
Tabela 8 - Prevalência de indivíduos que considera que as benzodiazepinas potenciam ou diminuem os
efeitos do álcool69
Tabela 9 - Percentagem de consumidores de benzodiazepinas que consumiu álcool enquanto estava
medicado com benzodiazepinas
Tabela 10 - Prevalência de utentes inquiridos que consideram que as benzodiazepinas podem alterar ou
não a capacidade de condução70
Tabela 11 - Distribuição dos indivíduos inquiridos segundo os seus conhecimentos acerca do uso de
benzodiazepinas na prática de crimes e segundo o consumo ou não de benzodiazepinas72

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura química do anel benzodiazepínico comum às moléculas do grupo das
benzodiazepinas11
Figura 2 – Estrutura química dos fármacos pertencentes à classe das benzodiazepinas e comercializados
atualmente em Portugal
$\textbf{Figura} \ \ \textbf{3} \ - \ \text{Modelo do canal iónico e recetor } \ GABA_A \ \ \text{onde se situam o local de ligação das}$
benzodiazepinas e do GABA
Figura 4 - Distribuição dos indivíduos inquiridos segundo o sexo e o consumo ou não de
benzodiazepinas
Figura 5 - Distribuição dos indivíduos consumidores de benzodiazepinas segundo a faixa etária61
Figura 6 - Distribuição dos indivíduos consumidores de benzodiazepinas segundo o nível de
escolaridade
Figura 7 - Distribuição dos indivíduos inquiridos segundo o consumo ou não de benzodiazepinas e o
distrito a que pertencem
Figura 8 - Distribuição dos diversos usos das benzodiazepinas questionados e escolhidos pelos
indivíduos inquiridos
Figura 9 - Prevalência de utilização das diferentes benzo diazepinas nos indivíduos consumidores 65
Figura 10 - Prevalência dos motivos de prescrição apresentados pelos utentes a efetuar tratamento com
benzodiazepinas
$\textbf{Figura 11 -} \ Distribuição \ dos \ indivíduos \ inquiridos \ e \ consumidores \ de \ benzo diazepinas \ quanto \ à \ duração$
de ação do seu tratamento
Figura 12 - Prevalência das especialidades médicas prescritoras de benzodiazepinas no grupo dos
indivíduos a tomar benzodiazepinas
Figura 13 - Percentagem das diferentes alterações no organismo experienciadas pelos indivíduos
utilizadores de benzodiazepinas
Figura 14 - Percentagem de indivíduos consumidores de benzodiazepinas e condutores que já
conduziram medicados com estes fármacos
Figura 15 - Distribuição dos indivíduos quanto ao seu conhecimento acerca da proibição de condução
sob influência de benzodiazepinas71
Figura 16 - Percentagem de crimes mencionados pelos indivíduos inquiridos e que podem estar
relacionados com a toma de benzodiazepinas.

Lista de Abreviaturas

Br - Bromo

Cl - Cloro

Cl - Cloreto

CYP450 - Enzimas do citocromo P450

DCI – Denominação Comum Internacional

DHD – Dose Diária Definida por 1000 habitantes/dia

DRUID - Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines

EEG - Eletroencefalograma

EOG – Eletro-oculograma

EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

EMG - Eletromiograma

F - Flúor

GABA - Ácido gama-aminobutírico

INCB - International Narcotics Control Board

INMLCF - Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses

N - Azoto

NO₂ – Grupo Nitro

NREM - Non Rapid Eye Movement/Movimento Não Rápido dos Olhos

PVP - Preço de Venda ao Público

RCM - Resumo das Características do Medicamento

REM - Rapid Eye Movement/Movimento Rápido dos Olhos

SICAD - Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Serviço Nacional de Saúde

WHO – World Health Organization/Organização Mundial de Saúde

Resumo

Portugal apresenta-se entre os países com maior risco de desenvolvimento de perturbações de ansiedade e de sono, verificando-se um consumo crescente e preocupante de benzodiazepinas, tanto a nível europeu como a nível nacional. Os diversos estudos analisados e referidos demonstram que as benzodiazepinas ansiolíticas são as mais utilizadas, em Portugal, e que as regiões Norte e Centro apresentam um consumo superior às restantes. Estes medicamentos possuem, para além dos efeitos secundários comuns, diversos riscos clínicos, como a tolerância, dependência e surgimento de síndrome de abstinência, e riscos forenses, como influência na prática de comportamentos violentos, crimes de violação ou suicídio e possibilidade de aumento da probabilidade de ocorrência de acidentes de viação, intoxicações e *overdose*. Assim, os principais objetivos desta dissertação foram a caracterização dos indivíduos utilizadores de benzodiazepinas nos diferentes distritos da região Centro e comparação dos dados recolhidos com os dados epidemiológicos nacionais já existentes e, além disso, informar e consciencializar a sociedade acerca dos fatores de risco clínicos e médico-legais que estão relacionados com a toma de benzodiazepinas, os quais originam, cada vez mais, preocupações clínicas e forenses.

Este trabalho de investigação envolveu a análise das respostas obtidas através de questionários anónimos, distribuídos, entre janeiro e setembro de 2020, aos utentes de cinco Farmácias Comunitárias pertencentes aos distritos de Aveiro, Coimbra, Castelo Branco e Viseu. Foram, apenas, inquiridos 69 indivíduos devido à situação pandémica que se vive atualmente e que impediu a continuação do estudo.

Dos utentes inquiridos, verificou-se que 58,8% consumiam ou já tinham consumido benzodiazepinas e que a maioria pertencia ao sexo feminino, situando-se na faixa etária entre os 60 e os 79 anos. As benzodiazepinas ansiolíticas apresentaram um consumo mais elevado, com destaque para o alprazolam e o lorazepam e, em 55,0% dos utentes a tomar benzodiazepinas, a duração da terapêutica foi superior a 48 meses, sendo que as perturbações de sono foram o motivo mais apontado para a prescrição. A maioria dos utentes afirmou conhecer que as benzodiazepinas provocam dependência, potenciam o efeito do álcool e influenciam negativamente a capacidade de condução. No entanto, 63,2% dos inquiridos considera que as benzodiazepinas não são usadas na prática de crimes.

Os resultados obtidos no estudo experimental são concordantes com a maioria dos resultados analisados nos estudos epidemiológicos anteriores e observa-se, ainda, tal como esperado, que o uso de benzodiazepinas é muito prolongado no tempo e que origina alterações negativas no organismo dos seus utilizadores. Os indivíduos consumidores nem sempre parecem compreender todos os riscos associados à utilização destes medicamentos, daí a importância de consciencializar e informar a sociedade e os utentes das problemáticas clínicas e forenses originadas pela toma de benzodiazepinas e procurar estratégias para diminuir a sua prescrição e uso em situações desnecessárias e incitar à sua descontinuação segura.

Palavras-chave: Benzodiazepinas; Abuso; Prescrição; Fatores de Risco; Medicina Legal

Abstract

Portugal is among the countries at higher risk of developing anxiety and sleep disorders, with an increasing and worrying consumption of benzodiazepines, both at European and national level. The various studies analysed and mentioned show that anxiolytic benzodiazepines are the most used in Portugal and that the North and Centre regions have a higher consumption than the other. The medicines have, in addition to common side effects, several clinical risks, such as tolerance, dependence and the onset of withdrawal syndrome, and forensic risks, such as influence on the practice of violent behaviour, crimes of rape or suicide and the possibility of increased likelihood of road crashes, intoxications and overdose. Thus, the main aims of this dissertation were the characterization of benzodiazepines users in the different districts of Centre region and to compare the collected data with the existing national epidemiological data and, in addition, to inform and raise awareness of society about the clinical and medico-legal risk factors related to benzodiazepines, which are increasingly leading to clinical and forensic concerns.

This research work involved the analysis of answers obtained through anonymous questionnaires distributed, between January and September 2020, to users of five community pharmacies belonging to the districts of Aveiro, Coimbra, Castelo Branco and Viseu. Only 69 individuals were interviewed due to the current pandemic situation that prevented the study from continuing.

Of the surveyed users, 58,8% consumed or had already used benzodiazepines and the majority were women, in the age group between 60 and 79 years. Anxiolytics benzodiazepines showed a higher consumption, with an emphasis on alprazolam and lorazepam, and in 55,0% of users taking benzodiazepines, the duration of therapy was longer than 48 months, with sleep disorders being the most common reason pointed to the prescription. Most users stated that they know that benzodiazepines are addictive, potentiate the effect of alcohol and negatively influence driving ability. However, 63,2% of respondents consider that benzodiazepines are not used in the practice of crimes.

The results obtained in the experimental study are in agreement with most of the results analysed in previous epidemiological studies and it is also observed, as expected, that the use of benzodiazepine is very prolonged over time and that it causes negative changes in the body of its users. The consumers do not always seem to understand all the risks associated with the use of these drugs, hence the importance of raising awareness and informing society and users of the clinical and forensic problems caused by taking benzodiazepines and looking for strategies to decrease their prescription and use in unnecessary situations and encourage its safe discontinuation.

Key-words: Benzodiazepines; Abuse, Prescription; Risk Factors; Legal Medicine



Capítulo I - Benzodiazepinas

1. História

As benzodiazepinas são fármacos relativamente recentes, tendo surgido de uma forma ocasional, em meados do século XX, através do químico Leo Sternbach, dos laboratórios Hoffman-La Roche. Este cientista sintetizou, em 1955, a primeira molécula pertencente a esta classe de medicamentos, nomeando-a de clorodiazepóxido, a qual começou a ser comercializada com a designação Librium®, em 1960 (Wick, 2013). A companhia farmacêutica Hoffman-La Roche, mais conhecida atualmente por Roche, continuou a sua pesquisa e investigação nesta área e, através de alterações a nível da molécula da substância clorodiazepóxido, de forma a melhorar a sua atividade e eficácia, sintetizou o diazepam, comercializado com o nome Valium®, no ano de 1963 (Wick, 2013). Estas novas substâncias ativas foram consideradas mais eficazes, com maior perfil de segurança e menores efeitos secundários quando comparadas com os barbitúricos, fármacos até então muito utilizados. Assim, a partir destas datas, diversas indústrias farmacêuticas concorrentes da Roche iniciaram a sua pesquisa nas substâncias benzodiazepínicas, sintetizaram os fármacos correspondentes e procederam à sua comercialização (Wick, 2013; DGS, 2015).

Atualmente em Portugal, encontram-se em comercialização 20 princípios ativos pertencentes ao grupo das benzodiazepinas, os quais são comercializados sob a forma de medicamentos genéricos, por denominação comum internacional (DCI), e medicamentos originais ou de marca, pelo nome comercial (Infarmed, 2016; Infarmed, 2020).

2. Classificação Farmacoterapêutica

Os diversos fármacos disponíveis para prescrição médica e comercializados em Portugal estão descritos e organizados no Prontuário Terapêutico (última atualização em 2016), segundo o aparelho anatómico no qual exercem o seu efeito ou segundo a patologia para a qual estão direcionados, e na Base de Dados de Medicamentos de Uso Humano - Infomed (Infarmed, 2016; Infarmed, 2020). No caso das benzodiazepinas, que exercem efeito a nível do sistema nervoso central (SNC), estas são classificadas em psicofármacos, visto que podem modificar o sistema cerebral e, consequentemente, afetar os seus utilizadores a nível emocional e comportamental. Dentro da classe dos psicofármacos, as benzodiazepinas estão ainda inseridas no grupo dos fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos devido às suas indicações terapêuticas (Osswald, 2006).

3. Propriedades Físico-químicas

As moléculas farmacológicas pertencentes ao grupo das benzodiazepinas possuem um anel benzodiazepínico comum a todas elas (Figura 1) e, adicionalmente, possuem diferentes substituintes ao longo de determinadas posições do anel comum. Esta estrutura inclui o anel benzeno (anel A) ligado ao anel diazepina (anel B) e este último com ligação ao anel 5-fenil (anel C), sendo que R₁, R₂, X e Y assinalam os átomos ou grupos substituintes que permitem a diferenciação e existência de diversas benzodiazepinas com indicações terapêuticas e propriedades farmacocinéticas diferentes (Danneberg, 1983; Gerecke, 1983; Hurlé, 1997). Assim, estas modificações dos substituintes originam alterações na atividade farmacológica, na potência e eficácia do fármaco para determinada indicação terapêutica e na forma como o mesmo se distribui pelo organismo, influenciando, assim, a sua duração de ação (Hurlé, 1997).

$$X = \begin{bmatrix} R_1 \\ N_2 \\ N_3 \\ B_4 \end{bmatrix} \longrightarrow R_2$$

$$\begin{bmatrix} A & B_4 \\ B_4 \end{bmatrix} \longrightarrow R_2$$

$$\begin{bmatrix} C^2 \\ S' \end{bmatrix}$$

Figura 1 – Estrutura química do anel benzodiazepínico comum às moléculas do grupo das benzodiazepinas. (Adaptado de Danneberg, 1983; Gerecke, 1983; Hurlé, 1997).

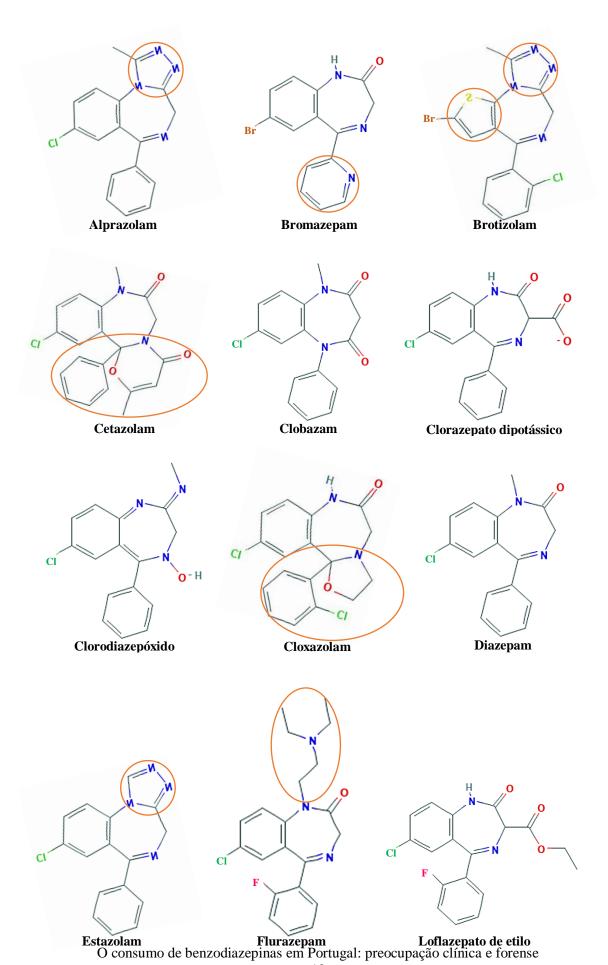
A maioria das benzodiazepinas possui um átomo de azoto (N) nas posições 1 e 4. No entanto, o clobazam possui os seus átomos de N nas posições 1 e 5 (Figura 2). Esta modificação do átomo de N parece contribuir para uma menor atividade sedativa e hipnótica deste fármaco comparativamente aos restantes (Danneberg, 1983; Hurlé, 1997; NCBI, 2020).

A introdução de um grupo metilo na posição 1 do anel benzodiazepínico confere às benzodiazepinas cetazolam, clobazam, diazepam e temazepam um aumento da sua atividade farmacológica, enquanto a introdução neste mesmo local de grupos moleculares maiores contraria este efeito, diminuindo a atividade farmacológica dos fármacos que os possuem (Gerecke, 1983; Hurlé, 1997). Na posição 2 do anel comum benzodiazepínico encontra-se, frequentemente, um grupo carbonilo,

com exceção dos fármacos alprazolam, brotizolam, clorodiazepóxido, estazolam, loprazolam, midazolam e triazolam (Hurlé, 1997). Prosseguindo para a posição 3, as benzodiazepinas lorazepam, oxazepam e temazepam encontram-se hidroxiladas neste local e a presença de substituintes moleculares maiores do que os grupos hidroxilo ou metilo, está associada a uma perda de efeito farmacológico (Gerecke, 1983; Hurlé, 1997). A existência de substituintes eletronegativos (que possuem capacidade de atrair eletrões para si) na posição 7 do anel benzodiazepínico é essencial para a atividade biológica destes fármacos e, usualmente, estes substituintes são o cloro (C1) e o bromo (Br), pertencentes ao grupo dos halogéneos, e também o grupo nitro (NO₂) (Danneberg, 1983; Gerecke, 1983; Hurlé, 1997). À exceção das benzodiazepinas bromazepam, brotizolam e loprazolam, as quais possuem como substituinte na posição 7 o Br, nos primeiros dois casos, e o NO₂, no último caso, as restantes benzodiazepinas detêm nesta mesma posição o Cl (Figura 2) (Hurlé, 1997).

Relativamente ao anel 5-fenil (anel C), da estrutura do anel comum benzodiazepínico, a presença de substituintes do grupo dos halogéneos na posição 2' (posição *orto*) do anel resulta num aumento da potência farmacológica, ou seja, num incremento na atividade biológica (Danneberg, 1983; Gerecke, 1983). Assim, nas benzodiazepinas flurazepam, loflazepato de etilo e midazolam encontramos o flúor (F) na posição 2' do anel 5-fenil e nas benzodiazepinas brotizolam, cloxazolam, loprazolam, lorazepam, mexazolam e triazolam encontramos o Cl nesta mesma posição (Gerecke, 1983). Por outro lado, a presença de um grupo substituinte na posição 4' (posição *para*) deste mesmo anel origina uma diminuição acentuada da ação terapêutica dos compostos, pelo que não existe nenhum fármaco com esta característica na sua estrutura (Gerecke, 1983). Outra modificação que pode ocorrer na posição 5 da estrutura do anel benzodiazepínico é a alteração do grupo fenil pelo piridil, dando origem ao fármaco bromazepam (Figura 2) (Danneberg, 1983).

Existe, ainda, a possibilidade de acrescentar outras modificações na estrutura comum das benzodiazepinas como, por exemplo, a inserção de anéis adicionais na posição 1,2, a qual origina compostos designados por triazolobenzodiazepinas que possuem maior afinidade para o seu recetor e, consequentemente, atividade biológica aumentada (Danneberg, 1983; Gerecke, 1983; Hurlé, 1997). Quando é introduzido nesta posição um grupo imidazole são obtidas as benzodiazepinas loprazolam e midazolam. Por sua vez, quando é introduzido no mesmo local um grupo triazole, as benzodiazepinas originadas são alprazolam, brotizolam, estazolam e triazolam (Gerecke, 1983; Hurlé, 1997). A benzodiazepina brotizolam possui a particularidade de conter na sua estrutura química, para além do anel triazole na posição 1,2, um anel tieno na posição 6,7 (Figura 2), o que lhe confere propriedades farmacológicas e farmacocinéticas ótimas, com maior afinidade para os locais de ligação ao recetor das benzodiazepinas e uma atividade farmacológica superior (Danneberg, 1983).



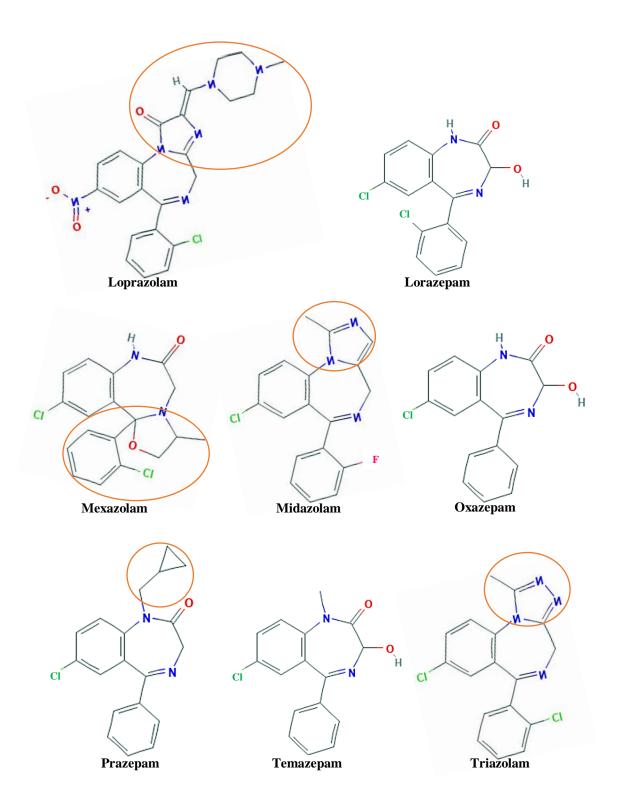


Figura 2 – Estrutura química dos fármacos pertencentes à classe das benzodiazepinas e comercializados atualmente em Portugal. As diversas modificações dos substituintes no anel comum benzodiazepínico encontramse assinaladas pelas diferentes formas e cores. (Adaptado de NCBI, 2020)

4. Indicações Terapêuticas

4.1 Ansiedade

A ansiedade constitui um estado emocional de receio sem motivo aparente que, na maioria dos casos, é considerado normal e faz parte da personalidade da pessoa mas que, em determinadas circunstâncias, pode originar transtornos psiquiátricos (Hurlé, 1997; Osswald, 2006). Em situações comuns que envolvem uma nova realidade ou mudança, a ansiedade exerce um papel essencial para que o indivíduo consiga enfrentar a situação referida, realizando as suas funções e rotinas sem interferir com o seu bem-estar, nem necessitar de desistir devido ao receio que lhe possa causar (Hurlé, 1997). No entanto, quando a ansiedade alcança uma intensidade capaz de contrariar o comportamento ativo do indivíduo perante determinada situação e, em vez disso, interfere com este comportamento, deslocando para ele toda a atenção, desmotivando e prejudicando o bem-estar da pessoa e as suas atividades diárias, esta passa a ter caráter patológico e a integrar um transtorno psiquiátrico (Hurlé, 1997; Osswald, 2006). Existem diversos estímulos ambientais ou situacionais, como estímulos causadores de medo, suspeita e/ou dúvida, estímulos punitivos e/ou estímulos que carecem de recompensa, que em conjunto com os sentimentos e experiências de cada indivíduo podem dar origem à ansiedade, sendo que o sistema límbico, com o seu complexo septo-hipocampal e núcleo central da amígdala, parece exercer um papel central no seu surgimento (Hurlé, 1997).

O estado ansioso pode manifestar-se de diversas formas (a nível físico, psicológico e/ou comportamental) e, habitualmente, envolve irritabilidade com possibilidade de perda de concentração, sensação de angústia e/ou medo com sentimento de ameaça, expectativa exagerada no futuro e desequilíbrio psicossomático, face a resposta excessiva a um estímulo inexistente ou compreendido como ameaça (Hurlé, 1997). Para além dos componentes psicológicos e comportamentais referidos anteriormente, a ansiedade pode provocar sintomas físicos como palpitações, cefaleia, fadiga, insónia, transpiração aumentada, tensão precordial, distúrbios digestivos, mialgias e alterações urinárias. Todas estas características físicas e psíquicas podem manifestar-se de modo distinto de indivíduo para indivíduo e com diferentes intensidades a nível intra e interindividual (Hurlé, 1997).

Uma vez que a ansiedade integra o sintoma principal de algumas patologias psiquiátricas, é importante distinguir entre os transtornos psiquiátricos por ansiedade sem carácter psicótico e as patologias psiquiátricas psicóticas que podem envolver a ansiedade, como a depressão, estados maníacos e esquizofrenia. Incluídos nos transtornos psiquiátricos por ansiedade estão o *stress* póstraumático, as fobias, os ataques de pânico, os transtornos obsessivo-compulsivos e a ansiedade generalizada (Hurlé, 1997).

A ansiedade que está inerente à personalidade de um indivíduo e não possui carácter exagerado, não necessita de tratamento farmacológico (Osswald, 2006). Por outro lado, os estados ansiosos que não resultam de um sintoma secundário de uma patologia subjacente e que condicionam de forma grave o bem-estar e a rotina diária do indivíduo são considerados de carácter patológico e devem ser sujeitos a

tratamento farmacológico e a medidas não farmacológicas adequadas, sendo que este tratamento abrange, na maioria das vezes, a utilização de fármacos ansiolíticos e psicoterapia (Osswald, 2006; Trevor, 2015).

Os fármacos ansiolíticos atuam especificamente a nível da ansiedade e tensão emocional com o objetivo de diminuir ou eliminar os seus sintomas e provocam menor sedação e sonolência quando comparados com os fármacos sedativos e hipnóticos (explicados no tópico seguinte), dependendo, no entanto, da dose administrada (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015). As benzodiazepinas estão englobadas nos fármacos ansiolíticos e, por isso, as de ação ansiolítica fazem parte das substâncias utilizadas no tratamento farmacológico das perturbações patológicas de ansiedade, sendo consideradas bastante eficazes e seguras em comparação com outros compostos (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; DGS, 2015; Trevor, 2015). Estas, para além de serem utilizadas a nível terapêutico, podem ainda ser usadas de forma profilática (Hurlé, 1997; Osswald, 2006).

Atualmente, em Portugal, são comercializadas treze (13) substâncias ativas pertencentes ao grupo das benzodiazepinas ansiolíticas, as quais se encontram apresentadas na Tabela 1 com a sua denominação comum internacional (DCI) e os respetivos nomes comerciais (DGS, 2015; Infarmed, 2016; WHO, 2019; Infarmed, 2020).

Tabela 1 - Benzodiazepinas ansiolíticas com comercialização autorizada atualmente em Portugal e os seus respetivos nomes comerciais. (DGS, 2015; Infarmed, 2016; WHO, 2019; Infarmed, 2020)

Benzodiazepinas Ansiolíticas		
Substância Ativa	Nome Comercial	
Alprazolam	Unilan; Xanax®; Xanax XR®	
Bromazepam	Bromalex®; Bromazepam Pharmakern®; Lexotan®; Ultramidol®	
Cetazolam	Unakalm®	
Clobazam	Castilium®	
Clorazepato dipotássico	Medipax®; Tranxene®	
Clorodiazepóxido	Librax® (Clorodiazepóxido+Brometo de clidínio)	
Cloxazolam	Cloxam®; Olcadil®	
Diazepam	Bialzepam®; Bialzepam retard®; Diazepam Labesfal®; Diazepam Pharmakern®; Micropam®; Stesolid®; Unisedil®; Valium®	
Loflazepato de etilo	Victan®	
Lorazepam	Ansilor®; Lorazepam Labesfal®; Lorenin®; Lorsedal®; Rialam® (uso hospitalar)	
Mexazolam	Sedoxil®	
Oxazepam	Serenal®	
Prazepam	Demetrin®	

A Norma da Direção-Geral da Saúde para o *Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos* preconiza um período limitado no tempo e com uma duração máxima de 8 a 12 semanas para o uso de benzodiazepinas ansiolíticas no tratamento da ansiedade de índole patológica. Este período recomendado inclui o tempo necessário para a descontinuação e durante este tratamento apenas deve ser administrada uma benzodiazepina ansiolítica (DGS, 2015). Em algumas situações e após avaliação de especialista, pode existir um intervalo de tratamento superior ao referido, sendo que as exceções à Norma devem ser registadas e justificadas no processo clínico dos utentes e estes devem ser reavaliados trimestralmente (DGS, 2015). Assim que se verifique diminuição da sintomatologia do utente, deve iniciar-se a etapa de descontinuação com acompanhamento médico e de forma lenta e progressiva (DGS, 2015).

A maioria das benzodiazepinas ansiolíticas detém atividade terapêutica nos casos de ansiedade generalizada pois possui uma eficácia de resposta célere, mas pelo contrário não exerce qualquer efeito na ansiedade associada às patologias psiquiátricas psicóticas nem na ansiedade relacionada com fobias, sendo que a nível dos ataques de pânico a sua eficácia é, também, diminuída (Hurlé, 1997). No entanto, o fármaco alprazolam parece demonstrar algum efeito terapêutico, nomeadamente, na ansiedade relacionada com a depressão, nos ataques de pânico e a nível da fobia social generalizada (Hurlé, 1997; Trevor, 2015).

Visto que existem diversas benzodiazepinas ansiolíticas disponíveis para uso na terapêutica dos transtornos de ansiedade patológica, é necessário escolher as mais adequadas para os diferentes quadros clínicos e sua gravidade e executar esta escolha de acordo com as características farmacocinéticas dos fármacos e com as particularidades do doente (Hurlé, 1997; Osswald, 2006). As benzodiazepinas de duração de ação curta ou intermédia são preferíveis nas situações de ansiedade situacional (ansiedade que surge de modo irregular e com curta duração), no caso de indivíduos idosos e nas situações de ansiedade não acompanhada de insónia. Pelo contrário, nas situações de ansiedade generalizada e onde também está presente quadro de insónia são selecionadas benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração de ação (Osswald, 2006).

4.2 Insónia e Distúrbios de Sono

O conceito de sono normal é um pouco subjetivo uma vez que pode variar de pessoa para pessoa no entanto, este deve ter uma duração de cerca de 7 a 8 horas e representa um estado no qual existe diminuição das atividades vitais e motoras, bem como da consciência e da capacidade de reação a estímulos externos, sendo facilmente revertível (Monti, 1997; Osswald, 2006). São consideradas 3 fases durante o ciclo de sono: a vigília, o sono NREM (*Non Rapid Eye Movement* ou Movimento Não Rápido dos Olhos) e o sono REM (*Rapid Eye Movement* ou Movimento Rápido dos Olhos), sendo que estas 3 fases se subdividem em diferentes etapas, que dependem de diversos fatores, observáveis nos traçados do eletroencefalograma (EEG), do eletro-oculograma (EOG) e do eletromiograma (EMG) (Monti, 1997, Osswald, 2006). Essencialmente, o sono NREM é designado, também, por sono de onda lenta e

apresenta algumas características como a ausência de sonhos e de movimentos rápidos dos olhos, diminuição do relaxamento muscular e dos valores da respiração e pressão arterial. Já no sono REM ou sono paradoxal verifica-se a existência de sonhos e movimentos rápidos dos olhos, com aumento do relaxamento muscular, alteração dos valores da respiração e pressão arterial e, ainda, a ocorrência periódica de pequenos movimentos dos músculos das extremidades (Monti, 1997; Osswald, 2006). A atuação conjunta do sistema reticular ascendente, dos núcleos da protuberância e da zona média do cérebro, e do núcleo cerúleo e área tegumentar gigantocelular é que determina a existência de um ciclo normal de sono com a alternância entre as fases de sono NREM e REM. Depois do estado de vigília, surge primeiramente o sono NREM (≈ 90 minutos) e só depois o sono REM (≈ 20 minutos), sendo que estes dois tipos de sono se vão repetindo alternadamente e em ciclo durante toda a noite (Osswald, 2006).

Quando o padrão normal de sono sofre uma desregulação, resultante de alterações e desequilíbrios nos ciclos de sono NREM e REM, com decréscimo da duração total deste último, origina situações de privação de sono que se refletem negativamente no quotidiano do indivíduo, causando a designada insónia (Osswald, 2006). Assim, a insónia, estado com diagnóstico complexo, constitui uma alteração neste ciclo normal de sono e caracteriza-se pela dificuldade em adormecer, dificuldade em manter o sono, devido a despertares noturnos e, consequentemente, diminuição da duração do mesmo (Monti, 1997; DGS, 2015). Esta, usualmente, acarreta consequências negativas como fadiga, quebra de rendimento, mal-estar, ansiedade, sonolência diurna e diminuição do estado de alerta perante estímulos (Monti, 1997; Osswald, 2006).

A insónia é uma perturbação do sono que se encontra englobada na categoria das dissonias e que pode ser classificada quanto à sua duração em insónia transitória (insónia que surge esporadicamente em ambientes desconhecidos ou no caso de *jet lag*, com duração não superior a 3 dias e em pessoas que, habitualmente, têm um padrão de sono normal), insónia de curta duração (insónia que aparece em indivíduos com o ciclo de sono regular e que está relacionada com problemas e pressão a nível pessoal, familiar e/ou profissional e que não persiste por um período superior a 3 semanas) e insónia de longa duração ou crónica (insónia relacionada com patologias psiquiátricas, patologias como diabetes ou hipertiroidismo, dependência de etanol ou psicofármacos ou, ainda, perturbações emocionais que evoluem para um estado crónico e que podem ter uma duração de meses ou mesmo anos) (Monti, 1997).

Tendo em conta as modificações que ocorrem no padrão de sono dos indivíduos de diferentes faixas etárias e excluindo os casos em que a insónia tem origem em patologias orgânicas e/ou psíquicas (depressão, ansiedade, dores, insuficiência respiratória ou cardíaca, etc), as quais devem ser sujeitas a tratamento específico e adequado, as situações de insónia declarada que derivam de alterações no ciclo normal de sono e que originam consequências negativas na rotina diária dos indivíduos, devem ser tratadas com o auxílio de fármacos sedativos e hipnóticos em conjunto com outras medidas terapêuticas não farmacológicas (Monti, 1997; Osswald, 2006). Os fármacos sedativos e hipnóticos caracterizam-se por provocar sonolência e reduzir a concentração, atenção e atividade visto que exercem maiores efeitos

depressores a nível do SNC, sendo que estes efeitos sedativos e hipnóticos serão dependentes do fármaco administrado, da sua dose e posologia (Osswald, 2006; Trevor, 2015).

Deste modo, as benzodiazepinas sedativas e hipnóticas estão incluídas no grupo de substâncias utilizadas no tratamento da insónia, favorecendo a regularização do padrão normal de sono e contribuindo para um início mais rápido e previsível do mesmo e para a sua manutenção e prolongamento (cerca de 7 a 8 horas) sem a ocorrência de despertares noturnos (Monti, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015). Este fenómeno acontece porque estas substâncias provocam, numa primeira fase, um decréscimo no tempo necessário para adormecer, de seguida, aumentam a durabilidade da fase 2 do sono NREM, diminuindo as suas fases 3 e 4 e, por fim, diminuem a duração dos períodos de sono REM, mas aumentam a sua frequência, não alterando significativamente as fases e etapas do ciclo normal de sono (Monti, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015).

Em Portugal, encontram-se comercializados sete (7) fármacos que pertencem ao grupo das benzodiazepinas sedativas e hipnóticas e estes são apresentados na Tabela 2 por DCI e nome comercial (DGS, 2015; Infarmed, 2016; WHO, 2019; Infarmed, 2020).

Tabela 2 – Benzodiazepinas sedativas e hipnóticas com comercialização autorizada atualmente em Portugal e os seus respetivos nomes comerciais. (DGS, 2015; Infarmed, 2016; WHO, 2019; Infarmed, 2020)

Benzodiazepinas Sedativas e Hipnóticas		
Substância Ativa	Nome Comercial	
Brotizolam	Lendormin®	
Estazolam	Kainever®	
Flurazepam	Dalmadorm®; Morfex®	
Loprazolam	Dormonoct®	
Midazolam	Dormicum®	
Temazepam	Normison®	
Triazolam	Halcion®	

Segundo a Norma "Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos", já referida anteriormente, a utilização de benzodiazepinas sedativas e hipnóticas no tratamento farmacológico da insónia e distúrbios de sono patológicos deve ser limitada e ter uma duração máxima de 4 semanas, sendo que este período inclui o tempo necessário para a descontinuação e apenas deve ser prescrita uma benzodiazepina deste tipo (DGS, 2015). Quando se verifica que não existe melhoria dentro do período recomendado de tratamento, os doentes devem ser avaliados por um psiquiatra e este regista no processo clínico a justificação para este aumento do tempo de terapêutica, reavaliando o doente mensalmente (DGS, 2015). Assim que se verifique diminuição da sintomatologia,

o indivíduo inicia a fase de descontinuação, acompanhado pelo médico e de forma lenta e progressiva (DGS, 2015).

Dependendo do tipo de insónia que se pretende tratar são eleitos diferentes fármacos, que diferem entres eles na duração de ação e tempo de eliminação. Nas situações de insónia transitória e de insónia de curta duração, em que as medidas de higiene do sono não sejam suficientes e seja necessária intervenção farmacológica, as benzodiazepinas escolhidas são aquelas que possuem um tempo de semivida curto (Monti, 1997). Nos casos de insónia de longa duração ou insónia crónica não associada a patologia orgânica ou psiquiátrica além, das terapias recomendadas e do cumprimento das medidas de higiene do sono, são utilizadas, também, benzodiazepinas com tempo de eliminação curto (Monti, 1997). No entanto, se a insónia não for acompanhada de nenhum tipo de ansiedade diurna são preferidas para tratamento as benzodiazepinas sedativas e hipnóticas de curta duração de ação, visto que não manifestam os seus efeitos durante o dia e, pelo contrário, se o indivíduo sofrer de ansiedade, as benzodiazepinas sedativas e hipnóticas selecionadas para o tratamento da insónia serão as de duração de ação intermédia ou longa (Osswald, 2006).

Para além da terapêutica farmacológica referida acima, é importante e aconselhável que o doente realize psicoterapia e coloque em prática as designadas medidas de higiene do sono. Estas medidas incluem o estabelecimento de horários fixos de acordar e deitar, evitando as sestas, tomar refeições mais ligeiras antes de ir dormir, mas também não se deitar com fome, relaxar um pouco antes de dormir, dormir num local sem ruído e com temperatura agradável e não tomar substâncias estimulantes à noite (café, tabaco, determinados chás) (Monti, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015).

4.3 Outras Indicações Terapêuticas

Além das atividades terapêuticas principais já mencionadas anteriormente, algumas benzodiazepinas podem ainda ser prescritas como relaxantes musculares, anticonvulsivantes e auxiliares de anestesia (Hurlé, 1997).

Atividade Relaxante Muscular

Alguns fármacos benzodiazepínicos (clorazepato dipotássico, clorodiazepóxido e, sobretudo, o diazepam) detêm a capacidade de provocar relaxamento da musculatura esquelética quando esta se encontra contraída devido a alterações na tonicidade dos músculos, perturbação dos movimentos dos mesmos, estados de hipertonia ou espasmos involuntários (Hurlé, 1997). Esta ação relaxante muscular das benzodiazepinas não é exercida diretamente nos músculos, mas sim a nível do SNC e medula espinal, local onde interferem indiretamente com o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), o qual origina, por sua vez, algum grau de inibição das transmissões sinápticas (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015). Além da medula espinal, parece existir atuação a nível do tronco encefálico, gânglios basais e cerebelo (Hurlé, 1997). As benzodiazepinas ao atuarem na tensão emocional diminuindo-a, exercem também, indiretamente, efeito relaxante dos músculos uma vez que

a tensão muscular pode acompanhar a tensão emocional ou ser resultado da mesma (Osswald, 2006). Assim, devido à sua ação no SNC e de forma a prevenir a indução de sedação, é necessário proceder-se a um ajuste de dose e de posologia (Hurlé, 1997).

Atividade Anticonvulsivante

O tratamento das convulsões, nomeadamente febris, associadas a intoxicações farmacológicas ou a abstinência alcoólica, e das crises epiléticas, designadamente, do estado de mal epilético, faz parte das indicações terapêuticas de algumas benzodiazepinas visto que o mecanismo de ação das mesmas influencia o GABA e, consequentemente, os processos inibitórios cerebrais a nível do SNC, como será explicado no subcapítulo *Farmacodinâmica e Mecanismo de Ação* (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Silva, 2006; Trevor, 2015).

Das 20 substâncias ativas benzodiazepínicas existentes, apenas o clorazepato dipotássico, o diazepam e o lorazepam possuem alguma atividade terapêutica a nível da epilepsia e crises convulsivas, sendo que o diazepam é o fármaco mais utilizado nestas situações uma vez que, pela sua lipossolubilidade, atinge rapidamente as elevadas concentrações cerebrais necessárias (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015; Infarmed, 2016). Este pode ser administrado por via intravenosa e, nas situações de emergência em crianças ou doentes agitados ou com crises convulsivas, por via retal, onde se atinge rapidamente a eficácia terapêutica desejada (Osswald, 2006).

O clonazepam (Rivotril®) é outra substância relacionada com as benzodiazepinas, classificada, segundo a World Health Organization (WHO), como antiepilético derivado das benzodiazepinas e, segundo o Prontuário Terapêutico (INFARMED), como antiepilético, usada com ação anticonvulsivante (Infarmed, 2016; WHO, 2019). Para além do seu uso nas convulsões generalizadas, nas mioclonias subcorticais e nas crises mioclónicas, pode recorrer-se à administração intravenosa ou retal deste fármaco nos casos de urgência do estado de mal epilético (Silva, 2006).

Atividade como Auxiliar da Anestesia

O diazepam, lorazepam e midazolam administrados por via intravenosa, isolados ou em combinação com outras substâncias, são usados como auxiliares na indução de anestesia geral (modificação do estado funcional do SNC, induzida e reversível, onde se verifica analgesia, hipnose, relaxamento com ausência de resposta muscular e vegetativa a estímulos e, ainda, amnésia relativa aos acontecimentos ocorridos durante a anestesia), sendo que a utilização de diazepam e midazolam é mais frequente e é preferível em doentes que possuem algum grau de insuficiência cardiovascular (Osswald, 2006; Tavares, 2006; Trevor, 2015).

De acordo com o que ocorre durante a anestesia geral, as benzodiazepinas ao possuírem ação hipnótica e relaxante muscular e ao contribuírem para a amnésia verificada na fase anestésica, constituem fármacos úteis na fase pré-anestésica, como tranquilizantes, e na prolongação e manutenção da anestesia (Hurlé, 1997).

Alguns sais do midazolam são solúveis em água, facilitando a sua administração intravenosa através de solução aquosa, o que constitui uma vantagem face ao diazepam e restantes fármacos não solúveis em água, cujos solventes podem tornar-se irritantes. No caso do diazepam, existe a possibilidade de este ser administrado por via retal, sendo útil como auxiliar pré-anestésico nas crianças (Osswald, 2006). A escolha de uma benzodiazepina como adjuvante anestésico é feita de acordo com as suas características farmacocinéticas e físico-químicas, as quais determinam o início e duração de ação da substância (Trevor, 2015).

Outros

Determinadas benzodiazepinas ansiolíticas, como o diazepam, são ainda utilizadas como auxiliares terapêuticos no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica e na síndrome da abstinência de outras benzodiazepinas ou fármacos opióides (Osswald, 2006; DGS, 2015; Trevor, 2015). Estes fármacos têm eficácia na diminuição dos estados ansiosos e da agitação e na prevenção de convulsões, daí a sua utilização nas síndromes de abstinência (DGS, 2015).

5. Farmacocinética

A Farmacocinética consiste no estudo do percurso dos fármacos pelo organismo depois destes serem administrados pelas diferentes vias, compreendendo as fases de absorção, distribuição, metabolização e eliminação. É importante referir que estas etapas podem ocorrer de forma simultânea ou sobreponível (Falcão, 2006). As características farmacocinéticas, a dose administrada e a via de administração exercem um papel importante na escolha das diferentes benzodiazepinas para determinada indicação terapêutica (Osswald, 2006).

5.1 Absorção

O processo pelo qual um fármaco passa do local onde foi administrado para circulação sanguínea é designado por absorção (Falcão, 2006). A absorção pode ser influenciada por diversos fatores como a área de absorção, o tempo de contacto, a intensidade de irrigação, a espessura da estrutura absorvente e, também, a lipossolubilidade (Falcão, 2006; Trevor, 2015). Quanto maior a lipossolubilidade de um fármaco, mais rápida e mais fácil é a sua absorção (Hurlé, 1997; Osswald, 2006).

Visto que as benzodiazepinas, geralmente, possuem um carácter lipossolúvel considerável, são facilmente absorvidas quando administradas por via oral no entanto, a lipossolubilidade varia de substância para substância (Hurlé, 1997; Osswald, 2006). Por exemplo, o bromazepam é dos compostos benzodiazepínicos menos lipossolúveis, o oxazepam e o lorazepam possuem um grau de lipossolubilidade intermédia e o diazepam, flurazepam e midazolam pertencem ao grupo de benzodiazepinas mais lipossolúveis (Osswald, 2006). Relativamente à administração por via

intravenosa, esta encontra-se facilitada no caso dos fármacos mais hidrossolúveis (midazolam), uma vez que estes podem ser administrados sob a forma de solução aquosa (Osswald, 2006). A via intramuscular torna-se uma via de administração duvidosa pois pode dar origem a perfis de absorção lentos, irregulares e erróneos para alguns fármacos, como acontece com as benzodiazepinas diazepam e clorodiazepóxido, devido, provavelmente, ao seu alojamento no tecido adiposo. Pelo contrário, o lorazepam e o midazolam apresentam um bom perfil de absorção quando administrados por via intramuscular (Hurlé, 1997).

Uma outra via que pode ser utilizada é a via retal com administração de solução de diazepam, à qual se recorre em situações de urgência onde se pretende alcançar a concentração sanguínea eficaz o mais rapidamente possível, como é o caso de crises convulsivas ou pré-anestesia em crianças (Osswald, 2006).

5.2 Distribuição

Como já foi referido anteriormente as diferentes fases constituintes da farmacocinética de um fármaco ocorrem de forma quase simultânea e sobrepõem-se em muitos momentos temporais (Falcão, 2006).

A etapa da distribuição de uma substância refere-se à passagem desta do espaço intravascular para o espaço extravascular, sendo que este processo tem caráter reversível e depende de diferentes características inerentes ao fármaco e inerentes ao indivíduo, como características patológicas e fisiológicas (Falcão, 2006). A capacidade de uma substância ativa para atravessar as barreiras ou membranas biológicas com maior ou menor facilidade influencia determinantemente a distribuição de um fármaco pelo organismo (Falcão, 2006).

As benzodiazepinas exercem a sua ação terapêutica a nível do SNC e, deste modo, é necessário que atravessem a barreia hematoencefálica, por difusão passiva, com alguma facilidade. O grau de lipossolubilidade que a maioria das benzodiazepinas apresenta contribui para que tal aconteça uma vez que, quanto mais elevada a lipossolubilidade de um fármaco, maior a velocidade com que este atravessa as barreiras biológicas, distribuindo-se rapidamente pelo SNC e, posteriormente, pelo restante organismo e, consequentemente, iniciando a sua ação farmacológica de forma bastante célere (Hurlé, 1997; Falcão, 2006; Osswald, 2006; Trevor, 2015). Para além de este fator influenciar o início de ação das benzodiazepinas condiciona, também, a sua duração de ação devido ao fenómeno de redistribuição que ocorre entre o SNC e o restante organismo (Osswald, 2006).

O grau de afinidade às proteínas plasmáticas (principalmente, albumina e glicoproteína-α₁) constitui outra característica determinante para o processo de distribuição dos fármacos, sendo que quanto maior a ligação do composto farmacológico às proteínas plasmáticas, menor será a sua passagem para os compartimentos extravasculares e a sua distribuição. No entanto, esta ligação apenas é considerada com relevância no impedimento da distribuição quando apresenta um valor superior a 80 por cento (Falcão, 2006). As benzodiazepinas apresentam uma afinidade elevada para o local II da

albumina plasmática todavia esta ligação não influencia de forma negativa a sua distribuição pelo SNC, exercendo estas o seu efeito terapêutico de forma desejada (Hurlé, 1997).

Usualmente, os fármacos benzodiazepínicos seguem um modelo de distribuição bicompartimental, no qual, numa primeira fase, o fármaco se distribui rapidamente pelo SNC (compartimento central) e, posteriormente, é redistribuído pelos tecidos menos vascularizados, como o tecido muscular e tecido adiposo (Hurlé, 1997).

5.3 Metabolização

O processo de metabolização de um fármaco, também designado por biotransformação, corresponde às modificações físico-químicas que são introduzidas pelo organismo na estrutura molecular do fármaco inicial, originando o surgimento de metabolitos. O organismo induz estas alterações nas substâncias farmacológicas com o objetivo de transformá-las em metabolitos com maior carácter hidrofílico, maiores dimensões e, consequentemente menor facilidade em atravessar as barreiras biológicas sendo assim, mais facilmente eliminados do organismo, já que estes são considerados compostos estranhos ao organismo (Falcão, 2006).

A metabolização divide-se, frequentemente, em duas fases, as reações de fase I e as reações de fase II. As reações de fase I compreendem processos, principalmente, de oxidação e redução e, também, de hidrólise, onde se verifica a modificação dos grupos funcionais pertencentes aos fármacos originais, tornando-os mais polares e gerando metabolitos (Falcão, 2006). Relativamente às reações de fase II, estas originam a conjugação dos grupos funcionais (metabolitos), resultantes das reações de fase I, com o ácido glucurónico, formando glucuronoconjugados inativos e de maiores dimensões e, por isso, mais facilmente excretáveis (Falcão, 2006; Osswald, 2006).

As benzodiazepinas caracterizam-se por possuir processos metabólicos complexos que ocorrem no sistema microssomal hepático com a atuação das enzimas do citocromo P450 (CYP450) (Falcão, 2006; Trevor, 2015). Na maioria dos casos, a metabolização de fase I das benzodiazepinas ocorre por oxidação (hidroxilação ou desalquilação) e dá origem a metabolitos intermédios que são farmacologicamente ativos e que, por vezes, possuem maior atividade terapêutica e maior tempo de semivida comparativamente com os fármacos percursores (Tabelas 3 e 4) (Hurlé, 1997; Falcão, 2006; Osswald, 2006; Trevor, 2015). Assim, as ações farmacológicas destes fármacos devem-se, sobretudo, aos efeitos dos seus compostos intermediários, uma vez que estes aumentam o tempo médio de eliminação do fármaco e a sua permanência no organismo, aumentando, consequentemente, a duração de ação da benzodiazepina (Osswald, 2006; Trevor, 2015). Após a metabolização de primeira fase, os metabolitos resultantes sofrem conjugação com o ácido glucurónico ou com o sulfato (reação de fase II), tornando-se inativos e facilitando a sua excreção (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015).

Tabela 3 - Processo de metabolização das benzodiazepinas ansiolíticas: reações de fase I, principais metabolitos e tempo de semivida. (Chambon, 1985; Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Fukami, 2010; Fernandes, 2014; Trevor, 2015; Huddart, 2018; Demetrin RCM, Diazepam RCM; Lexotan RCM; Librax RCM; Medipax RCM; Olcadil RCM; Unakalm RCM; Xanax RCM)

Benzodiazepina	Principais Metabolitos resultantes da Oxidação (Reação de fase I)	
$\frac{Alprazolam}{t_{1/2} \approx 12h}$	α-hidroxialprazolam (A)	
$\frac{Bromazepam}{t_{1/2} \approx 20h}$	3-hidroxibromazepam (A) e 2-(2-amino5-bromo3-hidroxibenzoil) piridina (I)	
$\frac{\text{Cetazolam}}{t_{1/2} \approx 2h}$	Diazepam (A), N-dimetilcetazolam (A) e/ou N-dimetildiazepam (A)	
Clobazam	N-desmetilclobazam (A) e 4-hidroxiclobazam (I)	
$t_{1/2} \approx 36h \text{ a } 42h$	▲ 4-hidroxi-N-desmetilclobazam 💆	
Clorazepato dipotássico t _{1/2} ≈ 2h	N-desmetildiazepam (A) → Oxazepam (A)	
Clorodiazepóxido	Desmetil-clordiazepóxido (A)	
$t_{1/2} \approx 6h \text{ a } 30h$	Demoxepam(A) → Oxazepam (A)	
Cloxazolam t _{1/2} ≈ 66h	Cloro-N-desmetildiazepam (A)	
Diazepam	N-desmetildiazepam (A) → Oxazepam (A)	
t _{1/2} ≈ 47h	Temazepam (A)	
$\frac{\text{Loflazepato de etilo}}{t_{1/2}} \approx 122 h$	Descarboxiloflazepato (A)	
Mexazolam t _{1/2} ≈ 1,4h e 76h*	Cloronordiazepam (A) e Cloroxazepam (A)	
<u>Prazepam</u>	N-desmetildiazepam (A) → Oxazepam (A)	
$t_{1/2} \approx 65h$	3-hidroxiprazepam (A) → Oxazepam (A)	

A: ativo; I: Inativo; t_{1/2}: tempo de semivida; *modelo farmacocinético bicompartimental

Tabela 4 – Processo de metabolização das benzodiazepinas sedativas e hipnóticas: reações de fase I, principais metabolitos e tempo de semivida. (Hurlé, 1997; Aoshima, 2003; Osswald, 2006; Trevor, 2015; Arakawa, 2020; Dalmadorm RCM; Dormicum RCM; Dormonoct RCM; Halcion RCM; Lendormin RCM)

Benzodiazepina	Principais Metabolitos resultantes da Oxidação (Reação de fase I)
$\frac{Brotizolam}{t_{1/2} \approx 3h \text{ a } 8h}$	α-hidroxibrotizolam (A) e 6-hidroxibrotizolam (A)

$\frac{Estazolam}{t_{1/2} \approx 24h}$	4-hidroxiestazolam (A)	
<u>Flurazepam</u> t _{1/2} ≈ 2h a 3h	N-desalquilflurazepam (A) e N-hidroxietilflurazepam (A)	
<u>Loprazolam</u> t _{1/2} ≈ 8h	N-óxido-piperazina de loprazolam (A)	
$\frac{\text{Midazolam}}{t_{1/2} \approx 1,5\text{h a 2,5h}}$	α-hidroximidazolam (A) e 4-hidroximidazolam (A)	
$\frac{Triazolam}{t_{1/2} \approx 1,5h \text{ a 5,5h}}$	3-α-hidroxitriazolam (A) e 4-hidroxitriazolam (A)	

A: ativo; I: Inativo; t_{1/2}: tempo de semivida

Como é possível verificar através da análise das tabelas 3 e 4, o metabolito ativo N-desmetildiazepam (ou nordiazepam) aparece como composto intermediário na biotransformação das benzodiazepinas clorazepato dipotássico, diazepam e prazepam e apresenta algumas características particulares como um tempo de semivida elevado (≈40h), surgimento como metabolito ativo em altas concentrações e elevada afinidade e atividade biológicas (Hurlé, 1997; Trevor, 2015).

Excecionalmente, o lorazepam ($t_{1/2}\approx 12h$ a 16h), oxazepam ($t_{1/2}\approx 6h$) e temazepam ($t_{1/2}\approx 10h$) não sofrem metabolização de fase I e são diretamente conjugados com o ácido glucurónico (reação de fase II), originando metabolitos inativos e facilmente eliminados do organismo pela via urinária (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015; Ansilor RCM; Serenal RCM; Normison RCM). O clorazepato dipotássico é considerado um pró-fármaco visto que é administrado na forma inativa e apenas se torna ativo aquando da sua biotransformação, no trato gastrointestinal e em meio muito ácido, em N-desmetildiazepam (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015).

Devido a todos os processos metabólicos e às distintas características farmacocinéticas apresentadas pelas diversas benzodiazepinas, assim se verifica a existência de diferenças farmacológicas que determinam a utilização de um fármaco benzodiazepínico em detrimento de outro com um determinado objetivo e indicação terapêutica (Osswald, 2006).

É possível inferir que o comportamento farmacocinético de cada benzodiazepina pode influenciar a sua escolha para os diferentes usos terapêuticos uma vez que, dependendo do carácter urgente da situação ou da condição do indivíduo assim se pretende uma maior ou menor rapidez de distribuição do fármaco no SNC e restante organismo e uma maior ou menor duração do efeito terapêutico (Osswald, 2006). Tendo em conta todas as condicionantes inerentes à deterioração do organismo nos idosos, considera-se que as benzodiazepinas mais seguras para estes indivíduos serão as que sofrem processo de conjugação e conduzem a metabolitos inativos, pois a estas estão associadas menos interações relacionadas com a biotransformação hepática dos fármacos (Osswald, 2006).

5.4 Eliminação

Após o fármaco exercer a sua ação no sistema biológico, este é eliminado para o exterior do organismo através de diversos processos, podendo ser excretado na forma inalterada ou na forma de metabolitos resultantes da fase de metabolização/biotransformação. Como já foi referido anteriormente, os metabolitos originados pela etapa de metabolização do fármaco são mais hidrófilos e polares do que o composto inicial e, assim, mais facilmente eliminados, sendo que a principal via de eliminação é a via urinária (Falcão, 2006).

Tal como a própria designação indica, o tempo de semivida de um fármaco permite definir o período necessário para que o mesmo seja eliminado do organismo após exercer a sua atividade farmacológica. Deste modo, os fármacos com tempo de semivida superior e, consequentemente, com duração de ação intermédia ou longa, podem sofrer acumulação, quando administrados frequentemente e em intervalos regulares, demorando mais tempo até serem completamente excretados do organismo após interrupção da sua toma (Monti, 1997).

6. Farmacodinâmica e Mecanismo de Ação

A Farmacodinâmica compreende as ações farmacológicas e terapêuticas que os fármacos exercem no organismo, incluindo o mecanismo de ação desses mesmos fármacos (Falcão, 2006). É importante referir que a farmacodinâmica é influenciada pela farmacocinética, uma vez que para o fármaco exercer o seu efeito terapêutico é necessário que seja absorvido e distribuído e que esteja disponível, em concentrações eficazes, no local onde irá exercer a sua ação farmacológica (Falcão, 2006).

As benzodiazepinas são fármacos que possuem ação mediada por recetores e, mais especificamente, atuam em recetores cujo mecanismo molecular se efetua em canais iónicos acionados por ligandos. Neste caso, as benzodiazepinas têm como recetor um local específico que se encontra na mesma estrutura do recetor A do GABA (neurotransmissor inibitório), atuando, assim, de forma seletiva nas vias sinápticas do SNC nas quais o GABA participa (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015).

O neurotransmissor GABA pode exercer a sua ação a nível de dois tipos de recetores, GABAA e GABAB no entanto, uma vez que o recetor específico das benzodiazepinas se localiza no recetor do tipo A, será este o apresentado de seguida (Osswald, 2006). Apesar de ainda existirem dúvidas acerca da estrutura exata dos diferentes tipos de recetores do neurotransmissor GABA e de estes, eventualmente, apresentarem heterogeneidade, julga-se que o recetor GABAA pertence à família dos canais iónicos associados a recetores e possui a configuração cilíndrica com um complexo de cinco subunidades proteicas (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015). Admite-se que a maioria destes recetores, que se localizam a nível do cérebro e SNC, são compostos por duas subunidades α_1 , duas subunidades β_2 e uma subunidade γ_2 , as quais formam o complexo referido que atravessa a membrana neuronial, sendo que os locais de ligação do neurotransmissor GABA se situam entre as subunidades α_1

e β_2 e o recetor específico para ligação das benzodiazepinas se situa entre a subunidade α_1 e γ_2 (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015).

A junção do GABA ao seu local de ligação no recetor GABAA provoca a abertura do canal iónico ao qual este está acoplado, com entrada do ião cloreto (Cl⁻), de acordo com o gradiente de concentração, e consequentemente, hiperpolarização das membranas com repressão da atividade neuronial e limiar de excitabilidade aumentada (Osswald, 2006; Trevor, 2015). A ativação do recetor específico das benzodiazepinas parece originar alterações alostéricas e na conformação do recetor GABAA e incrementar a afinidade do GABA endógeno para o seu local de ligação, causando maior frequência na abertura dos canais e na hiperpolarização das membranas (Figura 3), o que pode explicar os efeitos sedativos e ansiolíticos destes psicofármacos (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015). Assim, as benzodiazepinas participam na modulação da função do GABA no entanto, a sua ação está condicionada pela quantidade de GABA que existe endogenamente e pela intensidade com que este se liga aos seus recetores (Osswald, 2006). Por este motivo, os fármacos benzodiazepínicos, mesmo quando administrados em doses superiores às terapêuticas, apresentam baixa toxicidade e diminuída atividade depressora do SNC quando comparados com os fármacos barbitúricos, os quais atuam diretamente sobre os canais Cl⁻, originando facilmente episódios de depressão respiratória (Hurlé, 1997; Osswald, 2006).

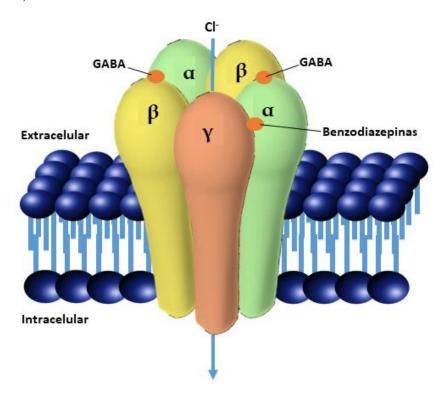


Figura 3 – Modelo do canal iónico e recetor GABA_A onde se situam o local de ligação das benzodiazepinas e do GABA, assinalados a laranja. Este canal cilíndrico é constituído por um complexo de cinco subunidades proteicas $(\alpha_1, \beta_2, \gamma_2)$, as quais contêm, em locais distintos, o sítio específico de ligação das benzodiazepinas (entre a subunidade γ_2 e a subunidade α_1) e do GABA (entre as subunidades β_2 e α_1). A interação do GABA com o seu local de ligação origina abertura do recetor ionotrópico com entrada do ião Cl⁻ e hiperpolarização da membrana

celular. Este processo de abertura do canal é auxiliado pela ligação das benzodiazepinas ao seu local, visto que esta ligação provoca uma alteração na conformação do complexo proteico e, consequentemente aumenta a afinidade do GABA para o seu local de ligação. (Adaptado de Trevor, 2015)

Apesar dos locais de atuação específicos e dos mecanismos de ação das benzodiazepinas não serem até então inteiramente conhecidos, existem autores com conceções contrárias relativamente aos diferentes efeitos terapêuticos destes fármacos. Enquanto uns defendem que estes efeitos se devem a propriedades farmacodinâmicas distintas e a especificidades para diversos tipos de recetores, localizados e distribuídos diferentemente pelo SNC (Hurlé, 1997; Trevor, 2015). Outros, no entanto, defendem que os diversos efeitos terapêuticos resultam apenas de diferenças farmacocinéticas e não de diferenças farmacodinâmicas e funcionais dos seus recetores (Osswald, 2006). No primeiro caso, alguns estudos parecem sugerir que distintos tipos de subunidades α pertencentes à estrutura do recetor GABAA originam os diversos efeitos terapêuticos conhecidos para os fármacos benzodiazepínicos, sendo que a subunidade α_1 parece estar associada à atividade sedativa e a alguns efeitos secundários, como a amnésia e a ataxia e as subunidades α_2 e α_3 evidenciam estar relacionadas com o efeito ansiolítico e relaxante muscular (Trevor, 2015). Poderá, também, haver uma associação entre a ocupação crescente dos recetores das benzodiazepinas e as diferentes atividades farmacológicas, sendo que a ocupação baixa dos recetores parece relacionar-se com o efeito ansiolítico, a ocupação intermédia com o efeito sedativo e anticonvulsivante e, por fim, a ocupação máxima com a atividade relaxante muscular (Hurlé, 1997).

Como acontece com todos os recetores, também os recetores das benzodiazepinas possuem afinidade com diversos ligandos, classificando-se estes ligandos como agonistas, agonistas inversos ou antagonistas (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015). Os agonistas são os fármacos que se ligam ao recetor das benzodiazepinas, promovendo a ação do GABA e, naturalmente, os efeitos farmacológicos desta classe de fármacos. Por outro lado, os agonistas inversos são substâncias que possuem afinidade para o recetor das benzodiazepinas mas que desta associação originam um desequilíbrio na ação do GABA, com diminuição da abertura dos canais de Cl⁻ e ações farmacológicas contrárias às exercidas pelas benzodiazepinas (Hurlé, 1997; Trevor, 2015). Assim, estes agonistas inversos podem promover o desencadear de ansiedade, tremores e convulsões e bloquear a atividade farmacológica das benzodiazepinas. Os compostos antagonistas não exercem qualquer atividade, apenas bloqueiam a ligação e o efeito dos agonistas e agonistas inversos (Hurlé, 1997; Trevor, 2015). O flumazenil constitui um antagonista dos recetores das benzodiazepinas com importância clínica uma vez que este, ao bloquear a ação dos fármacos benzodiazepínicos, permite a sua utilização nos casos de intoxicação com estes fármacos e nos casos de recuperação de procedimentos anestésicos nos quais são administradas benzodiazepinas (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor; 2015).

Portanto, a atividade farmacológica de determinada benzodiazepina depende, para além das características farmacocinéticas, de diversos fatores farmacodinâmicos, como a sua atividade intrínseca, o grau de afinidade para o seu recetor, a sua concentração mínima eficaz e disponibilidade no local de

ação e, consequentemente, a existência de GABA endógeno em quantidade suficiente para exercer o efeito terapêutico desejado (Hurlé, 1997).

7. Classificação das Benzodiazepinas quanto à Duração de Ação

As benzodiazepinas podem ser classificadas quanto à sua duração de ação, em benzodiazepinas de curta, intermédia ou longa duração de ação (Osswald, 2006; Trevor, 2015). A duração de ação dos diversos fármacos benzodiazepínicos está relacionada com o tempo de semivida de cada um deles e, consequentemente, com o tempo de eliminação dos seus metabolitos ativos (Hurlé, 1997). Assim, as benzodiazepinas que possuem tempos de semivida entre 6 horas e 12 horas classificam-se como benzodiazepinas de curta duração de ação, entre 12 horas e 24 horas como benzodiazepinas de duração de ação intermédia e de 24 horas ou superior como benzodiazepinas de longa duração de ação (Tabela 5) (Hurlé, 1997; Osswald, 2006). No entanto, a duração de ação dos fármacos depende do tempo em que a concentração do mesmo se encontra acima da concentração mínima eficaz, sendo que esta concentração é influenciada pela concentração do fármaco e dos seus metabolitos ativos mas, também, pelo processo de redistribuição do mesmo, o qual se designa por modelo bicompartimental de distribuição (Hurlé, 1997).

Tabela 5 — Classificação das benzodiazepinas ansiolíticas e das benzodiazepinas sedativas e hipnóticas, em comercialização em Portugal, relativamente à sua duração de ação (Osswald, 2006)

Duração de Ação	Benzodiazepinas Ansiolíticas	<u>Benzodiazepinas Sedativas e</u> <u>Hipnóticas</u>
<u>Curta</u>	Alprazolam, Oxazepam	Brotizolam, Loprazolam, Midazolam ^a , Temazepam, Triazolam ^a
<u>Intermédia</u>	Bromazepam, Lorazepam	Estazolam
<u>Longa</u>	Cetazolam ^b ; Clobazam; Clorazepato dipotássico ^b ; Clorodiazepóxido; Cloxazolam; Diazepam ^b ; Loflazepato de etilo; Mexazolam; Prazepam ^b	Flurazepam ^c

a - benzodiazepinas com duração de ação muito curta; b - benzodiazepinas com metabolito ativo N-desmetildiazepam; c - benzodiazepina com metabolito ativo N-desalquilflurazepam

Verifica-se que os tempos de semivida das diversas benzodiazepinas, mencionados nas Tabelas 3 e 4, e a classificação das mesmas quanto à duração de ação, na Tabela 5, não são, por vezes, concordantes, devendo-se, sobretudo, ao maior tempo de semivida dos seus metabolitos ativos que

influenciam a concentração eficaz e a duração de ação do fármaco (Hurlé, 1997; Osswald, 2006). As benzodiazepinas cetazolam, clorazepato dipotássico, diazepam e prazepam possuem como metabolito ativo o N-desmetildiazepam, com tempo de semivida de eliminação entre 36 e 96 horas, o que as permite classificar como benzodiazepinas de longa duração de ação (Osswald, 2006). Também, a benzodiazepina flurazepam está classificada como benzodiazepina de longa duração de ação devido ao N-desalquilflurazepam, o seu principal metabolito ativo, que possui um tempo de semivida entre 51 e 100 horas (Hurlé, 1997).

Usualmente, a escolha da benzodiazepina a ser utilizada por determinado utente e em determinado tipo de tratamento pode ter como fator decisivo a sua duração de ação, pois no caso de benzodiazepinas sedativas e hipnóticas de curta duração de ação administradas à noite, em princípio, não se verificam efeitos diurnos, enquanto nas de longa duração de ação, estes efeitos podem verificarse e serem benéficos no tratamento de indivíduos com ansiedade (Osswald, 2006). Relativamente às benzodiazepinas ansiolíticas, se o objetivo for manter a sua ação terapêutica ao longo do dia sem, no entanto, provocar sedação nem efeito de acumulação opta-se por benzodiazepinas de ação curta ou intermédia com administração 2 a 3 vezes por dia (Hurlé, 1997). Similarmente, em situações relacionadas com terapêutica em idosos ou em doentes com insuficiência hepática devem ser utilizadas as benzodiazepinas com tempos de eliminação mais curtos, isto é, benzodiazepinas de curta duração de ação (Hurlé, 1997). Deste modo, o tempo de semivida influencia o procedimento, a posologia, a duração e os intervalos entre administrações nos casos de tratamentos prolongados com benzodiazepinas (Hurlé, 1997).

8. Riscos e Efeitos Secundários das Benzodiazepinas

Apesar das benzodiazepinas possuírem um perfil de segurança elevado, quando comparado com outros psicofármacos como os barbitúricos, e dos seus efeitos secundários serem, na maioria das situações, pouco intensos, as reações adversas mais frequentes são sonolência, alteração de memória, sobretudo amnésia anterógrada, défices cognitivos, alterações de visão como visão dupla, incoordenação motora, confusão mental, vertigens e, por vezes, alterações cardiovasculares e gastrointestinais (Monti, 1997; Osswald, 2006; DGS, 2015; Trevor, 2015). Além dos efeitos secundários mencionados anteriormente, podem ainda ocorrer com menor frequência reações de hipersensibilidade cutânea ou sanguínea (Osswald, 2006; Trevor, 2015). A administração por via intravenosa e de forma rápida de benzodiazepinas pode, também, provocar situações de depressão respiratória e hipotensão (Hurlé, 1997).

A perda de memória relativa a acontecimentos posteriores à administração das benzodiazepinas designa-se por amnésia anterógrada e é bastante referida na literatura. A amnésia anterógrada deve-se, provavelmente, ao impedimento dos mecanismos de conservação da memória recente por parte do GABA, visto que este é um inibidor endógeno do processo de criação de memórias. Este processo é sensível, demora alguns minutos e, durante esse tempo, as memórias podem ser perdidas ou

consolidadas (Hurlé, 1997; Osswald, 2006). A existência e a intensidade de situações de amnésia anterógrada dependem do fármaco que está a ser utilizado, da sua dosagem, potência, duração de ação e do seu uso em concomitância com outras substâncias depressoras ou com o álcool (Osswald, 2006). Por exemplo o lorazepam, benzodiazepina potente, o midazolam, administrado por via intravenosa no pré-operatório e o triazolam, que possui elevada rapidez de ação, constituem fármacos com maior suscetibilidade de causar situações de amnésia anterógrada (Hurlé, 1997; Osswald, 2006). É importante referir que as benzodiazepinas não provocam amnésia retrógrada, isto é, perda ou destruição de memórias referentes a acontecimentos anteriores à sua administração, nem interferem no processo de aquisição de memórias (Osswald, 2006).

Ocasionalmente, podem, ainda, verificar-se reações de desinibição e ansiedade *rebound*. A desinibição pode originar comportamentos agressivos e hostis e acontecer com a utilização de altas doses de benzodiazepinas, nas quais o efeito sedativo ou ansiolítico ainda não foi atingido (Hurlé, 1997; Trevor, 2015). A ansiedade rebound pode surgir associada à suspensão repentina do tratamento com benzodiazepinas de curta duração de ação e caracteriza-se por agravação dos sintomas que inicialmente conduziram à terapêutica (Hurlé, 1997).

Evidentemente que todas as reações adversas descritas acima estão estreitamente relacionadas com a dose utilizada, com a via de administração e com a duração de ação da benzodiazepina, provocando diferentes graus de depressão do SNC (Trevor, 2015). Para além disso, as particularidades orgânicas, ambientais e sociais de cada indivíduo podem, também, influenciar o modo de atuação de cada fármaco e, consequentemente, os seus efeitos secundários e interações (Trevor, 2015).

A baixa toxicidade aguda destes fármacos a nível do SNC, em comparação com os barbitúricos, pode ser explicada pelo facto de a sua atividade ser dependente da quantidade de GABA endógeno necessário para se ligar ao seu recetor e abrir os canais de Cl⁻. Assim, como já foi explicado anteriormente, enquanto a administração de doses de barbitúricos um pouco superiores às recomendadas podem provocar toxicidade aguda com depressão respiratória, uma vez que estes fármacos conseguem provocar a abertura do canal de Cl⁻ de forma direta, a sobredosagem com benzodiazepinas origina algumas reações adversas menos graves e poucos intensas e, raramente, toxicidade aguda a nível do SNC (Osswald, 2006). No entanto, em casos muito específicos de benzodiazepinas com tempos de semivida longos, administradas em doses elevadas e repetidas e, usualmente, em associação com outras substâncias depressoras do SNC podem originar grave depressão respiratória, utilizando-se, nestas situações raras, o flumazenil (Osswald, 2006; Trevor, 2015).

9. Contraindicações e Precauções

A prescrição e administração de benzodiazepinas estão contraindicadas nos doentes com insuficiência respiratória, hepática e cardíaca graves, nos doentes com miastenia *gravis* e nas situações

de apneia do sono (Monti, 1997; Osswald, 2006; DGS, 2015; Trevor, 2015). É compreensível a contraindicação deste tipo de fármacos nas situações de insuficiência respiratória e insuficiência hepática graves uma vez que, por um lado, as benzodiazepinas podem possuir ação depressora do SNC, ainda que ligeira, e consequentemente, produzir, em casos raros e de acordo com o contexto, depressão respiratória ligeira a grave. Por outro lado, estes fármacos são metabolizados a nível hepático, podendo a insuficiência originar um aumento no tempo de semivida das benzodiazepinas administradas com redução da sua eliminação e consequente acumulação no organismo, causando um incremento do seu efeito no SNC e um incremento dos seus efeitos secundários (Trevor, 2015). Relativamente à insuficiência cardíaca grave, as benzodiazepinas em doses terapêuticas podem originar algum grau de depressão cardiovascular no entanto, em doses mais elevadas ou mesmo tóxicas provocam redução da contractilidade do miocárdio e redução do tónus vascular, não sendo por isso indicadas nestas situações (Trevor, 2015). No caso da apneia do sono, as benzodiazepinas são contraindicadas devido à sua influência no aumento da frequência e duração dos eventos de apneia durante o sono (Monti, 1997). Se for essencial a utilização de benzodiazepinas por um indivíduo com alguma das patologias mencionadas anteriormente, é necessário escolher adequadamente a benzodiazepina a ser utilizada e proceder à redução e ajuste de dose da benzodiazepina prescrita (DGS, 2015). Na situação de insuficiência hepática devem ser utilizadas, excecionalmente e em casos fundamentais, as benzodiazepinas que sofrem apenas metabolização de fase II, ou seja, que sofrem somente o processo de glucuronoconjugação (DGS, 2015).

Para além dos casos mencionados anteriormente, a utilização de benzodiazepinas está, também, contraindicada em grávidas e lactantes visto que, pela sua maior ou menor lipossolubilidade, as benzodiazepinas atravessam a barreira placentária, podendo causar risco de teratogenia ou seja, risco de malformações no feto, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez (DGS, 2015; Hurlé, 1997; Monti, 1997; Trevor, 2015). Além disso, as benzodiazepinas são detetadas no leite materno e, por este motivo, podem causar efeitos depressores no recém-nascido (Trevor, 2015). Quando existe um maior benefício comparado com o risco na utilização destes fármacos em grávidas ou lactantes, todos os casos devem ser analisados individualmente e com muita precaução, e estes devem ser utilizados durante o menor tempo possível (DGS, 2015; Trevor, 2015).

É importante ter precaução na prescrição e utilização de benzodiazepinas no grupo dos idosos, crianças e indivíduos com profissões onde é necessário um maior estado de vigília, atenção e concentração, como pilotos, operadores de máquinas, controladores de tráfego, motoristas, etc (Monti, 1997; DGS, 2015; Trevor, 2015). Relativamente ao grupo etário dos idosos verifica-se que, além da possibilidade de exacerbação dos efeitos secundários já referidos anteriormente, a prescrição de benzodiazepinas pode acarretar algumas consequências indesejáveis para estes indivíduos, tais como: maior probabilidade de quedas e, consequentemente, de fraturas e maior possibilidade de ocorrência de reações paradoxais (Hall, 1981; Osswald, 2006; DGS, 2015; Beers Criteria, 2019; Simões, 2019; Vilaça, 2019). As reações paradoxais manifestam-se por irritabilidade, confusão mental, depressão, agitação, inquietação, agressividade e alterações comportamentais graves e a sua ocorrência é rara, surgindo de

forma abrupta, inesperada e imprevisível em indivíduos nos quais não é expectável o aparecimento destes comportamentos (Hall, 1981; Monti, 1997; Osswald, 2006; DGS, 2015). Apesar da origem das reações paradoxais ser desconhecida, julga-se que estas resultam da interação entre o fármaco administrado, o organismo do indivíduo e o ambiente em que o mesmo se encontra (Hall, 1981). Uma vez que as reações paradoxais são mais frequentes em idosos e crianças e se verificam maioritariamente com a administração de benzodiazepinas de curta duração de ação, o consumo de benzodiazepinas deve ser suspenso no caso de surgirem este tipo de reações (Monti, 1997; Osswald, 2006; DGS, 2015).

De acordo com os factos apresentados anteriormente e segundo os critérios de Beers de 2019 da American Geriatrics Society, o uso de benzodiazepinas constitui uma situação de utilização potencialmente inapropriada de medicação nos idosos, uma vez que estes indivíduos, pelas condicionantes do organismo inerentes à idade, como o aparecimento de diversas patologias, a maior probabilidade de ocorrência de reações paradoxais e de existência de comorbilidades e a hipótese de polimedicação, apresentam uma maior sensibilidade a estes fármacos, uma diminuição do metabolismo dos mesmos e, consequentemente, maior possibilidade de experienciarem efeitos adversos decorrentes da sua toma (Monti, 1997; Trevor, 2015; Beers Criteria, 2019; Vilaça, 2019). Além disso, as benzodiazepinas podem agravar algumas patologias ou predisposições nos idosos, como situações de demência, delírio, distúrbios cognitivos e episódios anteriores de quedas e/ou fraturas, e são responsáveis por interações medicamentosas com diversos fármacos como por exemplo opióides e outros fármacos que atuam a nível do SNC (Beers Criteria, 2019; Vilaça, 2019). Como se pode constatar, os idosos são bastante sensíveis à terapêutica com fármacos benzodiazepínicos, deste modo é aconselhável o tratamento utilizando, apenas, metade ou uma terça parte da dose que seria prescrita a um adulto jovem e saudável, pois esta redução permite, na maioria dos casos, obter eficácia terapêutica e segurança clínica (Monti, 1997; Trevor, 2015).

Segundo um estudo realizado, em 2018, nos cuidados de saúde primários em Portugal no qual se avaliou a prevalência de medicação potencialmente inapropriada na população idosa, verificou-se que as classes de fármacos que contribuem em maior percentagem para estas situações são os inibidores da bomba de protões, os anti-inflamatórios não esteroides e as benzodiazepinas (Simões, 2019). Assim, apesar de se verificar, frequentemente, uma prescrição e uso abusivo de benzodiazepinas nos idosos, esta classe de fármacos deve ser evitada nesta faixa etária e os indivíduos que realmente necessitem da terapêutica com benzodiazepinas devem ser acompanhados de forma atenta e cuidadosa pelos seus prescritores (Beers Criteria, 2019; Vilaça, 2019).

Como mencionado anteriormente, as benzodiazepinas, ao interferirem com a atenção, concentração, competência e velocidade de resposta a estímulos e com o estado de vigília, interferem com a capacidade de condução de veículos, podendo mesmo dar origem a episódios de sono durante a condução e, consequentemente, a graves acidentes de viação (Monti, 1997; DGS, 2015; Trevor, 2015). Ao longo dos anos, foram realizados diversos estudos que demonstram a influência que as

benzodiazepinas possuem no ato de condução e que avaliam a associação do seu consumo com o risco de ocorrência de colisões e de acidentes de viação graves (Coutinho, 2011; Parekh, 2019).

Este tema será abordado mais detalhadamente no Capítulo IV – Preocupação Forense: 2 Condução sob Influência de Benzodiazepinas.

10. Interações

As interações entre fármacos são um fator importante a considerar aquando da prescrição de medicamentos uma vez que, os resultados e consequências destas interações podem ser bastante graves ou mesmo fatais, em certas circunstâncias. Uma interação farmacológica é a probabilidade de um fármaco interagir com outro administrado no mesmo período temporal, provocando a alteração das suas ações farmacológicas. Estas alterações podem resultar num aumento, diminuição ou anulação do efeito de um dos fármacos ou de ambos ou, ainda, no surgimento de uma atividade farmacológica nova decorrente da interação entre os dois fármacos. Para além disso, as interações podem agravar ou originar o surgimento de efeitos secundários ou, mesmo, efeitos tóxicos, sendo esta consequência das interações a que possui maior importância clínica (Guimarães, 2006).

Como já foi referido anteriormente, as benzodiazepinas são psicofármacos relativamente seguros quando comparados com outros fármacos no entanto, existe sempre a probabilidade de ocorrência de interações, sobretudo nos casos de polimedicação, automedicação e utilização simultânea de substâncias depressoras do SNC. Assim, as interações farmacodinâmicas mais comuns com os fármacos do grupo das benzodiazepinas acontecem entre estas e os fármacos depressores do SNC (anticonvulsivantes, analgésicos opióides, fenotiazinas e alguns anti hipertensores, antidepressivos tricíclicos e anti histamínicos), pois todos estes compostos potenciam a ação depressora dos restantes, resultando na adição de efeitos (Osswald, 2006; Trevor, 2015). Outra interação farmacodinâmica que potencia os efeitos ansiolíticos e sedativos das benzodiazepinas e que exacerba a possibilidade de reações secundárias e paradoxais, diminuindo assim a segurança terapêutica, é o consumo simultâneo de benzodiazepinas e álcool (Monti, 1997; Osswald, 2006; DGS, 2015). Tal acontece, provavelmente, devido à ligação do álcool ao seu local específico no recetor GABA_A o que origina potenciação do efeito depressor no SNC (Monti, 1997).

Além disso, existe também interação entre as benzodiazepinas e as substâncias inibidoras ou indutoras do complexo enzimático CYP450 (interações farmacocinéticas), pois estas últimas afetam o metabolismo e mecanismo de eliminação das primeiras, contribuindo, no caso dos compostos inibidores, para uma acumulação do fármaco com prolongamento dos seus efeitos ou, na presença de indutores, para a sua rápida metabolização e diminuição da duração de ação esperada (Trevor, 2015).

Capítulo II – Epidemiologia – Prescrição e Consumo

Ao longo dos últimos anos, tem-se assistido a uma crescente preocupação por parte da comunidade científica em estudar o comportamento da sociedade relativamente ao consumo de medicamentos e de outros compostos, tais como substâncias ilícitas. Através dos diversos estudos é possível conhecer o padrão de evolução de prescrição e consumo das diferentes substâncias, dando informação importante à comunidade e alertando para determinados acontecimentos e comportamentos que devem ser revistos ou examinados mais pormenorizadamente. As causas e consequências da utilização dos compostos estudados, bem como as oportunidades de melhoria a implementar resultantes das conclusões dos estudos são, também, de grande relevância.

Em relação às benzodiazepinas, foram elaborados vários estudos, a nível nacional e internacional, com o objetivo de compreender a evolução do consumo e utilização desta classe de psicofármacos, a justificação do seu uso e estratégias para direcionar a prescrição e utilização destes fármacos apenas para casos cujas patologias realmente o justifiquem.

1. Consumo de Benzodiazepinas a nível internacional

A nível internacional e segundo dados do *International Narcotics Control Board* (INCB), a Europa, entre 1989 e 1999, representava o continente com maior consumo de benzodiazepinas, sendo que o fármaco mais utilizado no ano de 1999 foi o diazepam (Carmona, 2001). Já no relatório do INCB relativo a 2019, a Europa, uma vez mais, e a América demonstraram um consumo elevado de benzodiazepinas em comparação com os restantes continentes, tendo sido, no entanto, o alprazolam a substância mais consumida (INCB, 2020).

Quando se compara o consumo de benzodiazepinas a nível internacional com os dados de Portugal, verifica-se que, com o decorrer dos anos, Portugal tem assumido posição de destaque no que diz respeito à utilização de benzodiazepinas. Num estudo no qual foram comparados 9 países a nível internacional, Portugal passou do país com menor consumo deste tipo de fármacos (35 DHD - Dose Diária Definida por 1000 habitantes/dia), no final da década de 1980, para o 2º lugar dos países com maior taxa de consumo (85 DHD), no final da década de 1990 (Carmona, 2001). Entre 1997 e 1999, e mesmo alargando o número de países incluídos no estudo (48 países), Portugal continuava a ocupar o 3º lugar relativamente ao consumo de benzodiazepinas, sendo que a Irlanda e a Bélgica se encontravam em 1º e 2º lugar, respetivamente (Carmona, 2001).

Analisando um estudo relativo ao ano de 1995, no qual se comparou o consumo de benzodiazepinas ansiolíticas em Portugal e Espanha, verificou-se que este foi superior em mais do dobro no nosso país. A utilização destes fármacos, entre o ano de 1995 e 1996, também foi superior em Portugal, em comparação com países como a Holanda, Islândia, Suécia, Noruega, Finlândia, Austrália, República Checa, entre outros (António, 2002). Em 1998, o consumo de benzodiazepinas em Portugal

continuava a ser três vezes superior ao consumo destas substâncias na Austrália. No caso do Reino Unido e Estónia, estes países mantiveram estável a prescrição e o nível de consumo de benzodiazepinas entre os anos de 1998 e 2000 (António, 2002). Em 2002, apesar da utilização de benzodiazepinas continuar a ser superior em Portugal comparativamente a Espanha, a diferença foi menor, com o consumo de 62 DHD em Espanha e 88 DHD em Portugal (Furtado, 2006). Segundo o relatório do INCB de 2004, Portugal deveria preocupar-se com a prescrição e consumo de fármacos benzodiazepínicos, uma vez que se encontrava entre os países da Europa com maior utilização destas substâncias (Furtado, 2006).

Num estudo de 2012, no qual se comparou a utilização de várias classes de psicofármacos em Portugal, Dinamarca, Itália e Noruega, os resultados demonstraram novamente o uso excessivo de benzodiazepinas ansiolíticas e de benzodiazepinas sedativas e hipnóticas no nosso país (96 DHD) comparativamente com os restantes países presentes no estudo (31 DHD, 53 DHD e 62 DHD respetivamente) (Furtado, 2012). Também em 2015, Portugal foi o país da OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico) que apresentou maior utilização de benzodiazepinas (96 DHD), sobretudo benzodiazepinas ansiolíticas (DIPE, 2017). Neste estudo, ao compararem a utilização de benzodiazepinas entre Portugal, Dinamarca, Finlândia e Holanda, tornou-se evidente o destaque de consumo de benzodiazepinas ansiolíticas em Portugal, sendo o alprazolam, lorazepam e diazepam as três benzodiazepinas mais consumidas em Portugal. Na Holanda, a utilização incidiu, maioritariamente, no oxazepam, temazepam e diazepam. Já na Finlândia e Dinamarca, as substâncias mais utilizadas foram os análogos das benzodiazepinas, os quais não são abordados ao longo deste trabalho (DIPE, 2017).

2. Consumo de Benzodiazepinas em Portugal

Segundo o estudo do Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, que avaliou o consumo de benzodiazepinas em Portugal Continental entre o ano de 1995 e 2001, verificou-se, neste período, um aumento de 26,36% do consumo de benzodiazepinas, sobretudo ansiolíticas visto que este subgrupo corresponde a cerca de 80% do consumo total de benzodiazepinas (António, 2002). Para além destes dados, inferiu-se ainda que a utilização de benzodiazepinas sedativas e hipnóticas sofreu uma diminuição de 7,12% em igual período (António, 2002). Em termos gerais, entre 1995 e 2001, as benzodiazepinas de duração de ação intermédia (neste estudo os autores consideraram com duração intermédia as benzodiazepinas com tempos de semivida entre 10 e 30 horas) foram as que registaram um aumento de consumo superior e as substâncias ativas mais prescritas e utilizadas foram o alprazolam, lorazepam e diazepam, que integram o grupo dos ansiolíticos. Relativamente às benzodiazepinas sedativas e hipnóticas, o estazolam foi o princípio ativo mais utilizado a partir de 1997 (António, 2002). Este estudo analisou também o consumo de benzodiazepinas nas sub-regiões e verificou-se que este não era uniforme. Entre 1995 e 2001, as sub-regiões onde se verificou um maior consumo de benzodiazepinas foram Portalegre e Évora e, por outro lado, Bragança foi a sub-região com menor

utilização destes psicofármacos, apresentando, no entanto, a maior percentagem de crescimento (António, 2002). A distribuição de utilização das benzodiazepinas ansiolíticas e das benzodiazepinas sedativas e hipnóticas pelas diferentes regiões também é bastante desigual. Enquanto as primeiras, até 1999, apresentaram maior consumo na sub-região de Portalegre e depois desse ano, o consumo foi superior na região de Coimbra, as segundas foram utilizadas em maior quantidade nas sub-regiões de Évora, Portalegre e Beja (António, 2002). Pelo contrário, o menor consumo de ansiolíticos esteve neste período associado a Bragança e Viseu foi a sub-região que apresentou menor utilização de sedativos e hipnóticos (António, 2002). No estudo suprarreferido, as diferenças encontradas no consumo de benzodiazepinas nas diversas sub-regiões podem resultar do contexto geográfico, económico, social e demográfico das regiões em questão. A nível geográfico parece haver uma relação entre áreas rurais e maior consumo de benzodiazepinas até ao ano 2001 (António, 2002). Analisando em termos demográficos, parece haver uma maior tendência de utilização destes fármacos em mulheres e o seu uso prolongado é mais comum em indivíduos mais velhos sendo que, relativamente ao estado civil, escolaridade e outros fatores sociais e culturais não parece existir associação destes com maior ou menor consumo de benzodiazepinas (António, 2002).

Também entre os anos de 1999 e 2003, o Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde realizou um estudo sobre a Utilização de benzodiazepinas em Portugal Continental (Furtado, 2006). Neste estudo foi possível constatar que até 2001 existiu um aumento na utilização de benzodiazepinas; no entanto, a partir deste ano, verificou-se um decréscimo no consumo destes fármacos, sendo que entre 1999 e 2003 a percentagem de consumo diminuiu 1,2% (Furtado, 2006). Esta diminuição deveu-se, essencialmente, à menor utilização de sedativos e hipnóticos, visto que o consumo de benzodiazepinas ansiolíticas sofreu crescimento e correspondeu a cerca de cinco vezes mais o consumo de benzodiazepinas sedativas e hipnóticas (Furtado, 2006). Também neste estudo, as benzodiazepinas ansiolíticas de duração de ação intermédia (os autores consideraram com duração intermédia as benzodiazepinas com tempos de semivida entre 10 e 30 horas) foram responsáveis pela maior percentagem de utilização, correspondendo a 64,5% do total, sendo que as substâncias ativas mais consumidas, entre 1999 e 2003, foram o alprazolam, o lorazepam e o diazepam, correspondendo a 69% da utilização de benzodiazepinas ansiolíticas, o que está mais uma vez em concordância com o estudo efetuado entre 1995 e 2001 (António, 2002; Furtado, 2005; Furtado, 2006). À semelhança dos resultados obtidos nesse mesmo estudo acerca da utilização de benzodiazepinas nas diversas regiões, foi o Alentejo (sub-regiões de Évora e Portalegre) que apresentou um maior consumo deste tipo de psicofármacos, seguindo-se Lisboa e Vale do Tejo. Todavia, em 2002 e 2003, o Norte e Centro apresentaram um maior uso anual de benzodiazepinas em comparação com Lisboa e Vale do Tejo. Pelo contrário, a população da região do Algarve e das sub-regiões de Bragança, Viana do Castelo e Faro demonstraram menor consumo destes fármacos (Furtado, 2006). Ao analisar o consumo de benzodiazepinas dividindo-as em ansiolíticas e sedativas e hipnóticas constatou-se que, nos anos abrangidos pelo estudo, as benzodiazepinas sedativas e hipnóticas exibiram maior utilização nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo e no Alentejo e as benzodiazepinas ansiolíticas apresentaram menor consumo no Alentejo e Algarve e maior consumo na região do Centro (Furtado, 2006). Após a estabilização de consumo de benzodiazepinas observada no ano de 2003, em 2004 houve, novamente, um incremento de 5,36 DHD na utilização destes fármacos e este deveu-se, essencialmente, ao crescente consumo de benzodiazepinas ansiolíticas que possuem uma maior representação no grupo (Furtado, 2005). Por outro lado, e de acordo com o verificado em anos anteriores, o consumo de benzodiazepinas sedativas e hipnóticas sofreu um decréscimo (Furtado, 2005).

Um outro estudo analisou o número de embalagens de benzodiazepinas dispensadas a utentes do SNS, em farmácias comunitárias de Portugal, no período de 2000 a 2007, e as conclusões foram concordantes com aquelas obtidas nos estudos anteriores e suprarreferidos (Guedes, 2009). Este estudo incidiu sobre a dispensa de embalagens de benzodiazepinas, dividindo-as, para isso, de acordo com o grupo a que pertencem (benzodiazepinas ansiolíticas e benzodiazepinas sedativas e hipnóticas) e distribuindo-as ainda quanto à sua duração de ação (curta, intermédia ou longa) (Guedes, 2009). Assim observou-se que o número de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas dispensado foi bastante superior às restantes benzodiazepinas, correspondendo a cerca de 75,7% da totalidade de embalagens de benzodiazepinas dispensadas. Desta classe de benzodiazepinas, as que possuem duração de ação intermédia (tempo de semivida entre 10 e 30 horas, segundo o estudo) representaram um aumento de dispensa de embalagens entre 2000 e 2006 e, apenas se verificou um decréscimo da quantidade de embalagens dispensadas no ano de 2007, sendo que, em média, de 2000 a 2007, a sua dispensa correspondeu a cerca de 65,3% do total de embalagens dispensadas do grupo das benzodiazepinas ansiolíticas (Guedes, 2009). Em conformidade com o referido e no período de 2000 a 2007, a maior dispensa de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de duração de ação intermédia correspondeu às substâncias ativas alprazolam, lorazepam e bromazepam com, respetivamente, 39,1%, 30,1% e 25,0% de média de embalagens dispensadas relativamente ao número total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de duração de ação intermédia dispensadas a utentes do SNS, em Portugal e em igual período (Guedes, 2009). A evolução de dispensa dos princípios ativos descritos ao longo dos anos referidos não foi uniforme e sofreu, primeiramente, um aumento e, de seguida uma diminuição, excetuando a substância ativa lorazepam, que apresentou um aumento, uma diminuição e, de seguida, um novo aumento. O diazepam é uma benzodiazepina ansiolítica de longa duração de ação e foi a substância pertencente a esta classe que apresentou maior quantidade de embalagens dispensadas (cerca de 40% em relação às benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração de ação) (Guedes, 2009). Já relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas sedativas e hipnóticas dispensadas entre 2000 e 2007, as de curta duração de ação foram as que representaram um maior número dispensado (59,0%), seguindo-se as de duração de ação intermédia (28,8%) e, por fim, as de longa duração (12,2%) O estazolam, loprazolam e flurazepam foram as benzodiazepinas sedativas e hipnóticas que exibiram maior número de embalagens dispensadas entre o ano de 2000 e 2007 (Guedes, 2009). Do estudo referido, concluiuse, essencialmente, que a quantidade de embalagens de benzodiazepinas dispensadas em Portugal no

período de 2000 a 2006 sofreu um incremento e que durante o ano de 2007 se verificou um decréscimo na dispensa destes fármacos, sendo que as benzodiazepinas ansiolíticas, sobretudo as de duração de ação intermédia, foram as que apresentaram resultados mais elevados, destacando-se a substâncias ativas alprazolam, seguida do lorazepam, bromazepam e diazepam (Guedes, 2009).

Entre os vários estudos efetuados pelo Infarmed, encontra-se um estudo que avalia a evolução do consumo de psicofármacos em Portugal Continental entre os anos de 2000 e 2012 e, visto que as benzodiazepinas pertencem a este grupo de fármacos, o estudo aborda de forma inerente, também, o seu consumo e evolução (Furtado, 2012). Apesar de se verificar que durante este período existiu um aumento de utilização de psicofármacos e de se constatar que os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos foi a classe que apresentou maior consumo (96 DHD), também foi esta classe que exibiu o aumento menos acentuado durante os anos referidos (6%). Observou-se, ainda, uma diminuição do consumo deste grupo de fármacos após o ano de 2010 (Furtado, 2012). Tem-se conhecimento, através de pesquisas efetuadas anteriormente pelo Infarmed, que a utilização de fármacos que possuem como local de ação o SNC está mais suscetível de sofrer incremento, uma vez que esta classe terapêutica apresenta o maior consumo a nível do SNS (Furtado, 2012). No período de 2000 a 2012, o consumo de benzodiazepinas ansiolíticas sofreu um aumento e, por outro lado, as benzodiazepinas sedativas e hipnóticas registaram um decréscimo, sendo que o alprazolam foi a substância ativa mais utilizada (28 DHD). Estes dados estão em concordância com estudos realizados em períodos anteriores e revelam que o consumo de benzodiazepinas é uma realidade com propensão de crescimento (Furtado, 2012).

Outra entidade que realiza periodicamente estudos estatísticos acerca de diversos temas é o SICAD (Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências), o qual efetua diversos inquéritos, nomeadamente, inquéritos nacionais acerca do consumo de substâncias psicoativas. Em 2012 e relativamente à prevalência de consumo de substâncias psicoativas lícitas, mais concretamente e com interesse neste trabalho, de medicamentos sedativos e hipnóticos, constatou-se que o consumo ao longo da vida apresentava uma percentagem de cerca de 20,4% e o consumo no último ano e mês apresentavam percentagens inferiores (12,2% e 10,0%, respetivamente) (Balsa, 2014). A maioria dos utilizadores de fármacos sedativos e hipnóticos pertencia, em 2012, ao sexo feminino e possuía uma duração média de consumo de, aproximadamente, 11 anos, sendo que o início de consumo era mais frequente entre os 18 e os 30 anos (Balsa, 2014). Este inquérito também incidiu sobre algumas crenças dos indivíduos utilizadores de medicamentos sedativos e hipnóticos e, nesse sentido, foi possível inferir que um quarto dos consumidores consideravam não conseguir viver sem a utilização destes fármacos e mais de 90% mencionaram que não experienciavam efeitos negativos decorrentes da sua toma (Balsa, 2014). No mesmo inquérito relativo aos anos de 2016 e 2017, observou-se um decréscimo da prevalência de utilização de fármacos sedativos e hipnóticos ao longo da vida (13,5%), bem como uma diminuição da prevalência de consumo no último ano (9,4%) e no último mês (8,3%), comparativamente com os dados do inquérito anterior (Balsa, 2018).

O estudo *Benzodiazepinas e análogos*, relativo ao ano de 2016 e efetuado pela Direção de Informação e Planeamento Estratégico do Infarmed, demonstra a quantidade de indivíduos consumidores de fármacos benzodiazepínicos, as suas caraterísticas e a região de prescrição (DIPE, 2017). Neste ano, as benzodiazepinas ou análogos foram dispensadas pelo menos uma vez a cerca de 1,9 milhões de utentes e a sua prescrição teve origem em 69% dos casos em instituições de saúde públicas, particularmente nos cuidados de saúde primários (82%) (DIPE, 2017). As regiões Centro e Norte foram as que apresentaram maior consumo de benzodiazepinas, com cerca de 97 DHD e 94 DHD, respetivamente, enquanto a região do Algarve foi a que registou a menor utilização destes fármacos (49 DHD). O alprazolam, lorazepam e diazepam foram as substâncias ativas que evidenciaram consumo superior em todas as regiões, sendo que, excetuando no Alentejo, o loflazepato de etilo se destacou em 4º lugar (DIPE, 2017). Relativamente às caraterísticas da população consumidora, esta população é constituída, essencialmente, por indivíduos entre os 55 e os 79 anos e, maioritariamente, do sexo feminino (70%), existindo uma propensão para o aumento da utilização de benzodiazepinas com o avancar da idade (DIPE, 2017).

Quando se avaliou o consumo de fármacos ansiolíticos e sedativos e hipnóticos na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, foi possível observar que este foi elevado (68 DHD), principalmente devido à utilização de benzodiazepinas. Das 68 DHD, a maioria correspondeu a fármacos ansiolíticos (51 DHD) e as restantes aos fármacos sedativos e hipnóticos (17 DHD), mantendo o alprazolam, lorazepam e diazepam os lugares de liderança das substâncias ativas mais prescritas (Vaz, 2017).

Segundo o SICAD, no ano de 2017 e relativamente aos medicamentos sedativos e hipnóticos, a Sinopse Estatística estima que o consumo destes medicamentos é superior no sexo feminino e que a sua prevalência ao longo da vida e nos últimos 12 meses ocorre, maioritariamente, na faixa etária dos 65 aos 74 anos (SICAD, 2019). Além disso, o período médio de utilização desta classe de fármacos é de 9 anos, o que está em desacordo com a maioria das recomendações de prescrição e tempo de utilização destes medicamentos (SICAD, 2019). Na mesma sinopse e através de um inquérito realizado a jovens de 18 anos que participaram no Dia da Defesa Nacional, foi concluído que os jovens inquiridos apresentavam 6,1% e 4,4% de prevalência de utilização de sedativos ao longo da vida e de prevalência de utilização dos mesmos nos últimos 12 meses, respetivamente, sendo que a maior percentagem de consumidores pertencia ao sexo feminino (SICAD, 2019). Na Sinopse Estatística de 2018, verifica-se um aumento da prevalência de consumo de fármacos sedativos em jovens de 18 anos, tanto ao longo da vida, como nos últimos 12 meses, sendo que as percentagens passaram, respetivamente, de 6,1% e 4,4%, em 2017, para 7,1% e 5,2%, em 2018, mantendo-se a tendência de consumo superior em indivíduos do sexo feminino (SICAD, 2020).

Inerente ao incremento de utilização deste tipo de psicofármacos está, portanto, o aumento das despesas a eles associadas nomeadamente, despesas de PVP (Preço de Venda ao Público) e encargos do utente utilizador e do SNS (Sistema Nacional de Saúde) (António, 2002; Furtado, 2006). Este aumento

de despesas verifica-se, pelo menos, até ao ano de 2001, momento em que estas estabilizaram. No entanto, durante o período de 1999 e 2003 assistiu-se a uma diminuição do consumo de benzodiazepinas que não foi acompanhada por diminuição dos encargos inerentes, o que pode ser explicado pelo aumento do valor dos fármacos em questão (Furtado, 2006). Sendo as benzodiazepinas ansiolíticas as maiores responsáveis pelo consumo aumentado destes psicofármacos é compreensível que sejam, também, as maiores responsáveis pela amplificação dos encargos de PVP associados a esta temática (Furtado, 2006). A tendência de agravamento das despesas de PVP e dos encargos dos utentes e do SNS em relação à classe das benzodiazepinas começou a ser contrariada a partir de 2001, ano em que se começou a verificar um decréscimo destas despesas e encargos (Furtado, 2012).

Analisando os dados resultantes dos distintos estudos aqui apresentados, é possível inferir que existe um consumo preocupante de benzodiazepinas, sobretudo ansiolíticas, o qual parece ser superior em indivíduos do sexo feminino e pertencentes as faixas etárias mais elevadas. As substâncias ativas com maior destaque de utilização ao longo dos anos foram o alprazolam, lorazepam e diazepam e as regiões, de Portugal Continental, que contribuíram, maioritariamente, para este consumo foram, inicialmente, a região do Alentejo e, posteriormente, as regiões do Norte e Centro. O Algarve mantevese sempre como a região com menor uso de fármacos benzodiazepínicos.

Capítulo III - Preocupação Clínica

1. Tolerância e Dependência

Um dos problemas mais preocupantes relacionado com a prescrição e uso de benzodiazepinas associa-se ao facto de estes psicofármacos provocarem tolerância, dependência física e psíquica e, como tal, síndrome de abstinência, quando usadas por um período de tempo superior ao recomendado e/ou em doses elevadas (Osswald, 2006; DGS, 2015; Trevor, 2015; Infarmed, 2016).

O fenómeno da tolerância esclarece a necessidade de aumento de doses em alguns indivíduos, visto que o organismo, com a sua utilização continuada, possui uma resposta diminuída ao efeito do fármaco, sendo necessário, portanto, aumentar a dosagem ou a posologia de modo a que se verifique o efeito desejado. Nos indivíduos em que existe uma utilização excessiva e recente de benzodiazepinas ou, por exemplo, o consumo destas com o álcool, a tolerância parece ser mais marcada (Hurlé, 1997; Trevor, 2015). No caso das benzodiazepinas sedativas e hipnóticas, estas podem originar o fenómeno de tolerância após 2 semanas do início da sua utilização contribuindo, assim, para a diminuição do seu efeito no tratamento da insónia e na regularização do padrão de sono (Trevor, 2015). De acordo com a literatura, as benzodiazepinas utilizadas como sedativos e hipnóticos no tratamento de insónia patológica e distúrbios de sono produzem mais rapidamente tolerância em comparação com as benzodiazepinas ansiolíticas e, por este motivo, o período máximo de tratamento indicado é inferior ao indicado nos casos de ansiedade patológica, como foi descrito anteriormente (Hurlé, 1997; Infarmed, 2016). A explicação para a tolerância às benzodiazepinas não está esclarecida; no entanto, poderá relacionar-se com uma diminuição da regulação do recetor GABA_A (Trevor, 2015).

Considera-se dependência quando o utente utiliza determinado fármaco frequentemente e de forma regular e prolongada com o objetivo de experienciar os seus efeitos ou de diminuir as manifestações clínicas decorrentes da sua privação, uma vez que o seu organismo já se encontra habituado à presença do fármaco e aos seus efeitos (Osswald, 2006; Trevor, 2015). Mesmo na presença de doses baixas de benzodiazepinas, a dependência pode ter manifestações psíquicas e/ou físicas, originando uma alteração no estado de equilíbrio do organismo e provocando, nalguns casos, a síndrome de abstinência (Hurlé, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015). Esta consequência negativa do uso de benzodiazepinas contribui para o seu uso por períodos de tempo superiores aos recomendados para cada situação patológica e, além disso, explica a dificuldade de descontinuação deste tipo de fármacos pelos utentes, a sua prescrição elevada e a tolerância que pode surgir inerente ao seu uso (Trevor, 2015).

Segundo Hurlé, cerca de 35% dos indivíduos utilizadores de benzodiazepinas, por um período superior a quatro semanas, desenvolvem dependência física, sendo que a dependência apresenta maior intensidade nos casos de tratamentos prolongados com doses elevadas (Hurlé, 1997). No entanto, segundo vários estudos esta percentagem de dependência física poderá ser superior e situar-se entre os 20% e os 100%, conduzindo a uma maior possibilidade de ocorrência de síndrome de abstinência

(Oliveira, 2019). Existe maior probabilidade de surgimento de dependência quando são utilizadas benzodiazepinas mais potentes, de curta duração de ação e, consequentemente, menor semivida de eliminação. De forma a minimizar o aparecimento de situações de tolerância e/ou dependência é aconselhada a utilização descontínua de benzodiazepinas com baixa dosagem (Hurlé, 1997).

Quando os indivíduos utilizadores de benzodiazepinas interrompem o tratamento, após um período de utilização superior ao recomendado, podem experienciar a síndrome de abstinência, que se caracteriza por ansiedade, inquietação, insónia, tremores, cansaço, dores musculares, cefaleias, hipotensão, perda de apetite, náuseas, confusão mental e excitação do SNC (Monti, 1997; DGS, 2015; Trevor, 2015). A síndrome de abstinência pode ter um carácter mais ou menos pronunciado e grave e pode originar, em casos mais severos, convulsões (Monti, 1997; Trevor, 2015). Alguns destes sintomas são, muitas vezes, semelhantes àqueles que justificaram o início do tratamento com benzodiazepinas e, por isso, existe uma dificuldade na descontinuação destes fármacos por parte dos indivíduos que os experienciam e existe uma tendência para a continuação da sua prescrição e administração (DGS, 2015). A sintomatologia relacionada com a síndrome de abstinência pode surgir poucas horas após a interrupção da toma, no caso das benzodiazepinas de curta duração de ação, ou aparecer até 3 semanas nas situações de interrupção de benzodiazepinas de longa duração de ação, sendo que subsiste a possibilidade destes sintomas prevalecerem algumas semanas ou meses (DGS, 2015; Trevor, 2015). No entanto, no caso das benzodiazepinas que possuem tempo de semivida mais curto, os sintomas de abstinência têm uma duração média de 2 a 3 dias, enquanto as benzodiazepinas com semivida de eliminação mais longa apresentam sintomas durante, aproximadamente, 10 dias (Monti, 1997; Oliveira, 2019). Assim, é possível inferir que o aparecimento e intensidade dos sintomas de abstinência estão relacionados com o fármaco utilizado, com a dose administrada antes da interrupção e com a duração de ação e tempo de semivida da benzodiazepina, sendo que, usualmente, as benzodiazepinas de curta duração de ação originam sintomas mais severos do que as de longa duração de ação, podendo estas últimas ser administradas nos casos mais graves relacionados com a abstinência das primeiras (Monti, 1997; Trevor, 2015). Uma forma de diminuir a intensidade da sintomatologia associada à síndrome de abstinência dos fármacos benzodiazepínicos é começar a reduzir progressivamente e lentamente a dose da benzodiazepina administrada (Monti, 1997).

2. Grupos de Risco

As crianças e os idosos pertencem aos grupos de risco na terapêutica com benzodiazepinas, como já foi mencionado no Capítulo I uma vez que, nestas faixas etárias, se verifica maior probabilidade de ocorrência de reações secundárias ao tratamento farmacológico, sobretudo devido aos processos de metabolização e eliminação dos fármacos. No caso dos bebés e crianças, existe uma maturação incompleta dos órgãos participantes nos processos supra referidos e, consequentemente, uma diminuição na capacidade de metabolizar e eliminar os fármacos. Nos idosos, estes sistemas necessários no processo

farmacocinético dos fármacos sofrem desequilíbrios e alterações decorrentes da deterioração do organismo com o avançar da idade (Scripcaru, 2017). Em Portugal, entre 2004 e 2013, as benzodiazepinas constituíram o principal grupo de fármacos responsável pelas intoxicações acidentais provocadas por fármacos, especialmente, nas crianças, mas também nos idosos (Scripcaru, 2017).

Nos idosos, as reações adversas a medicamentos são mais frequentes e, de certo modo, mais graves pois existem diversos fatores que influenciam estas reações, tais como alterações orgânicas, comorbilidades, polimedicação com as consequentes interações medicamentosas, uso de medicação potencialmente inapropriada e seguimento e monitorização clínica pouco eficiente (Scripcaru, 2017; Trevor, 2015). Em Portugal, as benzodiazepinas fazem parte dos fármacos mais comuns potencialmente inapropriados nas situações de tratamento em idosos e estima-se que cerca de 2/3 das prescrições de benzodiazepinas a idosos não foi bem analisada e era desnecessária (Beers Criteria, 2019; Oliveira, 2019; Simões, 2019). Estes fármacos, além de aumentarem a ocorrência de défices cognitivos, ainda potenciam o risco de quedas e fraturas nos idosos (Beers Criteria, 2019; Oliveira, 2019; Vilaça, 2019).

Além destes grupos, também, as grávidas e lactantes e os doentes com insuficiência cardíaca, respiratória e/ou hepática pertencem aos grupos de risco caso lhe sejam prescritos fármacos benzodiazepínicos (Monti, 1997; Osswald, 2006; Trevor, 2015).

3. Prescrição de Benzodiazepinas

Portugal encontra-se no leque de países com maior risco de transtornos de humor, distúrbios mentais e perturbações de ansiedade e, como já foi abordado anteriormente, possui dos valores mais elevados de prescrição de benzodiazepinas em comparação com outros países da Europa (Oliveira, 2019). As benzodiazepinas ansiolíticas e as benzodiazepinas sedativas e hipnóticas pertencem ao grupo de psicofármacos mais prescritos em Portugal até ao ano de 2012 e por isso é percetível a sua prescrição aumentada e o facto dos períodos de tratamento serem superiores aos recomendados (Oliveira, 2019).

A prescrição de benzodiazepinas no tratamento dos distúrbios de ansiedade e insónia apenas está indicada quando estes casos são considerados patológicos e interferem de forma severa com o bemestar e rotina diária do indivíduo em questão, como já foi mencionado acima (Osswald, 2006; DGS, 2015; Trevor, 2015; Oliveira, 2019). Deste modo, o tratamento deve ser limitado ao período de tempo recomendado e deve existir um acompanhamento por parte do médico prescritor, o qual informa o utilizador sobre a duração e posologia da terapêutica, os efeitos secundários que podem surgir associados ao tratamento com benzodiazepinas e todas as consequências negativas relacionadas com a sua toma abusiva e por períodos muito prolongados, como o risco de tolerância e dependência (DGS, 2015; Trevor, 2015; Oliveira, 2019). Além destas recomendações, o médico deve informar o doente das possíveis interações com outros psicofármacos e com álcool e do risco de toxicidade destas interações, da forma mais eficaz e adequada para a descontinuação da benzodiazepina e alertar para os possíveis sintomas decorrentes do síndrome de abstinência, mostrando-se sempre disponível para acompanhar o

doente e motivá-lo no processo de descontinuação (DGS, 2015; Trevor, 2015; Oliveira, 2019). No entanto, todas estas preocupações que deviam ser seguidas aquando da prescrição de fármacos benzodiazepínicos não estão a ser colocadas em prática e estes fármacos estão a ser prescritos em situações que não apresentam índole patológica e nas quais não se considera necessária a sua utilização, contribuindo, assim, para o seu consumo abusivo (Osswald, 2006).

Os motivos que originam a prescrição desmedida de benzodiazepinas e a sua utilização por longos períodos de tempo são vários e parecem estar relacionados com os conhecimentos, crenças e experiência dos médicos prescritores relativamente ao uso destes fármacos, mas, também, com os utentes utilizadores (Neves, 2019; Oliveira, 2019). Estes motivos incluem: facilidade de prescrição de benzodiazepinas, eficácia e rapidez de alcance do efeito desejado face à terapêutica não farmacológica ou a outras terapêuticas farmacológicas, perceção diminuída dos riscos associados à toma destes fármacos considerando-os seguros, tempo limitado para as consultas médicas e complexidade de acesso a sessões de psicoterapia. Para além destes motivos, a pressão dos utentes para que o médico lhes renove a prescrição dos medicamentos, a intenção de manter uma boa relação médico-utente, o receio dos utentes perante a possibilidade de experienciarem sintomas de abstinência e a falta de informação que os utilizadores possuem acerca dos riscos das benzodiazepinas constituem justificações para a terapêutica prolongada com este tipo de psicofármacos (Neves, 2019; Oliveira, 2019).

Os médicos de família são os clínicos que mais participam na renovação da prescrição de benzodiazepinas, apesar de serem os profissionais mais conscientes dos riscos associados ao tratamento com este tipo de fármacos. Tal facto pode estar relacionado com a pressão que os utentes exercem no seu médico de família para renovar a medicação e, no caso de recusa, do comprometimento da sua relação com o utente, mas também pode associar-se à dificuldade que alguns médicos sentem em motivar os seus doentes a diminuírem e cessarem a toma de benzodiazepinas e aceitarem a implementação de medidas não farmacológicas (Neves, 2019). Assim, selecionar atentamente os doentes que necessitam efetivamente de tratamento com benzodiazepinas, adotar critérios cuidadosos nas situações de contraindicação ou nas situações de doentes pertencentes aos grupos de risco, definir objetivos terapêuticos com a menor dose e o menor tempo de tratamento possíveis, informar o utente dos benefícios e riscos da utilização de benzodiazepinas, realizar consultas de acompanhamento no sentido de ajustar a medicação e de motivar e auxiliar na descontinuação do fármaco, são algumas das medidas mais importantes e necessárias para promover um uso correto e consciente das benzodiazepinas e para prevenir o seu consumo excessivo e prolongado no tempo (Oliveira, 2019).

Relativamente ao processo de descontinuação, existem algumas estratégias benéficas que podem ser implementadas na descontinuação de cada utente, melhorando a sua eficácia e diminuindo ou evitando o aparecimento dos sintomas de abstinência (Oliveira, 2019). É essencial que o utente esteja informado acerca dos riscos das benzodiazepinas e dos sintomas de abstinência, que se encontre motivado para realizar a descontinuação do fármaco e que possua um calendário e acompanhamento médico para o fazer (Oliveira, 2019). Uma das estratégias usadas por algumas organizações e que parece

ser a forma mais segura e eficaz de realizar uma descontinuação e de minimizar os sintomas de abstinência é a redução gradual da dose de benzodiazepina com o auxílio de um plano escrito e de um calendário elaborados pelo médico em conjunto com o utente. Esta redução pode ter por base a equivalência com a dose terapêutica diária de diazepam e o intervalo de redução de dose não deve ser inferior a uma semana, podendo ser ajustado conforme a existência ou não de síndrome de abstinência e da sua intensidade (Oliveira, 2019). Esta estratégia pode ser complementada com a distribuição de panfletos informativos aos utentes, com acompanhamento psicológico e sessões de psicoterapia de forma que o sucesso da descontinuação seja ainda maior (Oliveira, 2019). Em situações mais graves com insucesso do processo de descontinuação e em que pode existir dependência de outras drogas de abuso, os utentes são aconselhados a integrarem um programa de desintoxicação (Oliveira, 2019).

A nível clínico seria importante a criação de protocolos que auxiliassem os médicos e utentes no processo de descontinuação de benzodiazepinas, a implementação de programas de motivação e descontinuação e o desenvolvimento de formações especializadas e dirigidas aos médicos para que estes adquiram a capacidade de orientar os seus utentes na descontinuação, tanto a nível motivacional e de expectativas como a nível farmacológico, garantindo sempre o seu bem-estar e o alcance do objetivo final de cessação do consumo de benzodiazepinas (Neves, 2019).

Capítulo IV - Preocupação Forense

1. Legislação e Enquadramento médico-legal

Tal como já referido inicialmente, as benzodiazepinas são psicofármacos que exercem a sua atividade a nível do SNC, influenciando os processos mentais e, consequentemente, a conduta dos utilizadores destes fármacos (Osswald, 2006). De acordo com o artigo 81º do Código da Estrada, é proibido conduzir sob influência de álcool ou de substâncias psicotrópicas, visto que estas substâncias alteram negativamente a capacidade de condução e de utilização de máquinas pelo seu efeito depressor do SNC (Lei nº 72/2013; DGS, 2015). Usualmente, as substâncias psicotrópicas pesquisadas são essencialmente substâncias ilícitas, como a cocaína e seus metabolitos, as anfetaminas e seus derivados, os canabinóides e os opiáceos, sendo que este último grupo pode conter fármacos lícitos obtidos de forma natural, como a morfina e a codeína. Para além destas compostos, é possível serem pesquisadas todas as substâncias psicotrópicas com capacidade para alterar negativamente a condução; no entanto, as mais pesquisadas são sobretudo as supracitadas por se tratarem de compostos ilícitos (Lei nº18/2007). Assim, apesar das benzodiazepinas serem fármacos psicotrópicos que influenciam o exercício de condução, mas que usualmente não são pesquisadas ao abrigo da lei, é possível inferir o carácter ambíguo do conceito de proibição de condução por parte de indivíduos a efetuar tratamento terapêutico com benzodiazepinas ou a consumir estas substâncias.

Quando indivíduos estiverem envolvidos em acidentes de viação (enquanto condutores ou peões) ou quando há suspeita de que o condutor se encontra sob influência de substâncias psicotrópicas, avalia-se o estado de influenciado através de exames de rastreio e, se estes apresentarem resultado positivo, é obrigatória a realização de um exame de confirmação em sangue (Lei nº 18/2007; Lei nº 72/2013). Os exames de rastreio têm como objetivo verificar a presença ou ausência das substâncias psicotrópicas e consistem em testes rápidos efetuados em amostras biológicas de sangue, saliva, urina ou suor sendo que, no caso de o resultado ser positivo para a presença deste tipo de compostos, é necessária a realização de exames de confirmação efetuados em amostra de sangue (Lei nº 18/2007). No entanto, o indivíduo apenas é considerado sob influência de substâncias psicotrópicas quando o exame de confirmação é positivo e se assim for determinado em relatório pericial e/ou médico (Lei nº 18/2007; Lei nº 72/2013). O Serviço de Química e Toxicologia Forense do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (INMLCF) é a entidade responsável pela análise das amostras biológicas recolhidas para exame de confirmação, conservando-as pelo período legalmente previsto e enviando relatório com o resultado do exame, no prazo de 30 dias a contar da data de receção da amostra, à entidade fiscalizadora que o requereu (Lei nº 18/2007).

2. Condução sob Influência de Benzodiazepinas

O ato de conduzir é comum na vida quotidiana da sociedade e caracteriza-se por um conjunto de ações complexas que dependem da associação de funções psicomotoras, sensoriais e cognitivas e que envolvem a coordenação motora, aptidão visual, resposta rápida a estímulos e capacidade de planeamento e vigilância (Mendes, 2019; Parekh, 2019).

Existem algumas circunstâncias e fatores que podem perturbar negativamente e de forma grave as capacidades necessárias para o exercício da condução e entre estes fatores está o consumo de substâncias psicoativas que atuam a nível do SNC, como por exemplo o álcool, drogas e certos medicamentos, atuando sozinhos ou em associação (Mendes, 2019; Parekh, 2019). Estas substâncias podem diminuir a atenção e concentração, diminuir a capacidade de reação a reflexos, aumentar o tempo de resposta a estímulos, provocar sonolência e cansaço, originar alteração da coordenação de movimentos, do equilíbrio e da capacidade de planear e de tomar decisões em casos de urgência e, assim, aumentar a probabilidade de ocorrência de acidentes de viação (Coutinho, 2011; DGS, 2015; Mendes, 2019).

As benzodiazepinas são um exemplo de medicamentos que influenciam de forma negativa a capacidade de condução, pelas alterações provocadas e referidas acima, e que originam preocupação acrescida devido à sua elevada utilização (Mendes, 2019; Parekh, 2019). A intensidade com que estas prejudicam o ato de conduzir depende de diversas características como a dose, o tempo de semivida, o tipo de benzodiazepina, o horário da toma face ao horário de condução, a duração de uso e o sexo e idade dos indivíduos condutores (Coutinho, 2011; Mendes, 2019; Parekh; 2019).

A influência da utilização de benzodiazepinas na condução foi provada por estudos experimentais, os quais englobaram provas psicomotoras e testes de condução real e simulada. Os resultados destes estudos demonstraram que as benzodiazepinas afetam os consumidores no exercício de condução, por alteração das funções sensoriais, psicomotoras e cognitivas. No entanto, como já foi mencionado, o efeito causado pelas benzodiazepinas ansiolíticas e pelas benzodiazepinas sedativas e hipnóticas é diferente. As primeiras, ao serem consumidas durante o dia, prejudicam com maior relevância o ato de conduzir e as segundas, dependendo da duração de ação da benzodiazepina utilizada, influenciam em maior ou menor grau a condução rodoviária (Coutinho, 2011; Mendes, 2019). Usualmente, as de duração de ação curta afetam de forma diminuta a capacidade de condução e as de longa duração de ação comprometem a condução em maior grau, podendo afetá-la até 17 horas após a sua administração na noite anterior (Dubois, 2008; Coutinho, 2011). Outro aspeto curioso está relacionado com o fenómeno da tolerância, pois parece haver um surgimento de tolerância aos efeitos dos fármacos benzodiazepínicos sobre o ato de conduzir, traduzindo-se num prejuízo superior na capacidade de condução nas primeiras semanas de tratamento em comparação com o restante tempo de tratamento (Dubois, 2008; Coutinho, 2011; Mendes, 2019).

Dubois analisou a possibilidade de aparecimento de ações não seguras na condução, comparando indivíduos consumidores de benzodiazepinas com indivíduos não consumidores, sendo que o surgimento destas ações não seguras aumentaram de 33%, em indivíduos não utilizadores, para 68%, em indivíduos utilizadores de benzodiazepinas (Dubois, 2008). Este comprometimento da ação de condução foi mais evidente aquando do consumo de benzodiazepinas de duração de ação intermédia ou longa e traduziu-se, essencialmente, numa maior percentagem de indivíduos a circular em excesso de velocidade e, também, num elevado número de falhas a nível da manutenção e posição correta na faixa de rodagem. Tais resultados evidenciam a contribuição negativa dos fármacos benzodiazepínicos ao alterarem a perceção de velocidade e do controlo de posicionamento (Dubois, 2008).

Devido às consequências negativas e graves das benzodiazepinas no comprometimento da condução rodoviária, alguns países, como a Noruega, defendem a implementação de intervalos com limites de concentração máximos de benzodiazepinas e de outras substâncias capazes de alterar o exercício da condução, detetáveis nas amostras dos condutores e puníveis por lei (Christophersen, 2020). Além disso, também algumas organizações e projetos recomendam a colocação, no Resumo das Características do Medicamento (RCM), de um símbolo e de uma classificação, por categorias, do medicamento relativamente ao seu grau de influência no comprometimento do exercício de condução (Coutinho, 2011; Mendes, 2019).

Através de diversos estudos epidemiológicos, foi possível verificar que, em 2011, a percentagem de condutores que conduzia sob influência de benzodiazepinas se situava entre os 0,7% e os 3,6%. Esta prevalência era, frequentemente, associada ao consumo concomitante de drogas ilícitas (Coutinho, 2011). Num estudo efetuado na Austrália, entre 2000 e 2013, observou-se que as benzodiazepinas eram detetadas em 7,0% dos casos de acidentes de viação, sendo que o diazepam, oxazepam, temazepam clonazepam, alprazolam e bromazepam foram as substâncias que apareceram mais frequentemente (Drummer, 2016). Na Noruega, entre 2013 e 2015, as benzodiazepinas ou fármacos análogos foram detetadas em 59,6% das amostras de sangue de condutores suspeitos de conduzir sob influência de substâncias não alcoólicas e cerca de 2,3% das amostras continha concentrações de benzodiazepina no limite ou acima do limite legal (Christophersen, 2020). De acordo com os distintos dados epidemiológicos que foram surgindo ao longo dos anos, a condução sob influência de benzodiazepinas parece estar associada a um maior risco de ocorrência de colisões e de acidentes de viação, como será abordado no tópico seguinte *Acidentes de Viação* (Coutinho, 2011; Mendes, 2019).

Os profissionais de saúde devem colaborar no esclarecimento e na educação dos indivíduos condutores e consumidores de benzodiazepinas acerca dos riscos associados a este comportamento, de forma a tentar minimizar os efeitos adversos decorrentes (Coutinho, 2011; Mendes, 2019; Parekh, 2019). Para além de alertarem acerca dos riscos associados à influência das benzodiazepinas na condução, os profissionais de saúde podem aconselhar algumas medidas como a utilização de benzodiazepinas de duração de ação curta, adequadas à situação e com ajuste de dose e horário de toma, a interrupção do

ato de conduzir no início do tratamento e o desencorajar a toma conjunta de diversos medicamentos e destes com álcool e/ou drogas (Dubois, 2008; Coutinho, 2011; Mendes, 2019).

3. Acidentes de Viação

Uma vez que, as benzodiazepinas provocam alteração das capacidades psicomotoras, sensoriais e cognitivas e, consequentemente, comprometimento do exercício de condução, parece haver uma associação entre o consumo destes medicamentos e o aumento do risco de colisões e de acidentes de viação (Coutinho, 2011; Mendes, 2019).

De acordo com alguns estudos epidemiológicos na Austrália, Canadá e Europa, a percentagem de condutores envolvidos em acidentes de viação não fatais e com resultado positivo para a presença de benzodiazepinas variou entre 3% e 9%. Já no caso de testes positivos para benzodiazepinas, mas em condutores participantes em acidentes de viação fatais, a percentagem foi ligeiramente mais baixa, variando entre 3% e 6% (Dubois, 2008). Em Espanha, entre 1991 e 2000, dos indivíduos a conduzir sob a influência de benzodiazepinas, cerca de 3,4% morreram em acidentes de viação e cerca de 72,4% acusaram, também, a presença de outras substâncias, como álcool, drogas ilícitas e/ou medicamentos (Coutinho, 2011).

Avaliando a probabilidade de acontecimento de acidentes de viação e de hospitalização decorrente destes, nos mesmos indivíduos, antes e após a prescrição de benzodiazepinas, verificou-se que esta probabilidade se encontrava aumentada no período de utilização de benzodiazepinas ansiolíticas ou sedativas e hipnóticas (Dubois, 2008). A prescrição de benzodiazepinas a indivíduos mais velhos origina, ainda, uma maior probabilidade de ocorrência de acidentes de viação e de hospitalização, sobretudo quando se trata de doses mais elevadas e de benzodiazepinas de longa duração de ação (Dubois, 2008).

Com o objetivo de conhecer e estimar os padrões da influência do álcool, drogas e medicamentos sobre a condução, a nível da Europa, surgiu o projeto DRUID (*Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*). Deste projeto fizeram parte vários países europeus, incluindo Portugal, e dados relativos às benzodiazepinas foram, também, apresentados (EMCDDA, 2012). Ao analisar a população condutora dos 13 países europeus, a percentagem média de benzodiazepinas presente nas amostras foi de 0,9%, e, do grupo dos medicamentos, as benzodiazepinas foram os fármacos mais detetados (EMCDDA, 2012). O DRUID pesquisou, ainda, a presença de álcool, drogas e medicamentos em condutores gravemente feridos ou mortos em acidentes de viação e verificou que o álcool foi a substância mais detetada nestes condutores. Lamentavelmente, Portugal foi o país que apresentou maior percentagem de resultados positivos a álcool em condutores mortos em acidentes de viação (EMCDDA, 2012). As benzodiazepinas surgiram, em terceiro lugar, na lista das substâncias mais detetadas no caso dos condutores gravemente feridos e, em segundo lugar, no caso dos condutores mortos, sendo que a percentagem total detetada nos condutores gravemente feridos foi entre 0,0% e 2,3% e nos condutores

mortos entre 0,0% e 5,3% (EMCDDA, 2012). Verifica-se que existe uma discrepância entre as características demográficas da população condutora onde usualmente são detetadas as benzodiazepinas e as características dos condutores gravemente feridos ou mortos em acidentes de viação positivos para a presença deste tipo de medicamentos. No primeiro caso, os indivíduos são, frequentemente, do sexo feminino e com idade igual ou superior a 35 anos enquanto, no segundo caso, são, sobretudo, do sexo masculino e pertencentes à mesma faixa etária. No entanto, nesta segunda situação, as benzodiazepinas encontravam-se, maioritariamente em associação com outros compostos psicoativos (EMCDDA, 2012). As benzodiazepinas foram classificadas pelo projeto DRUID como substâncias com risco aumentado médio de estarem envolvidas em acidentes de viação graves ou mortais, quando os condutores acusam positivo para estes fármacos (EMCDDA, 2012). Este estudo prevê que, em Portugal, cerca de 2,73% dos condutores testariam positivo para benzodiazepinas, caso fossem efetuados mais testes (EMCDDA, 2012).

Este aumento do risco de acidentes de viação aquando do consumo de benzodiazepinas está relacionado com as suas características, como já foi referido anteriormente e, este risco parece aumentar quando são utilizadas benzodiazepinas ansiolíticas, de longa duração de ação e cujo processo de metabolização origina formação de metabolitos ativos, sendo que doses maiores acarretam maior risco (Mendes, 2019). Os fatores individuais como a idade e o sexo podem influenciar a atuação das benzodiazepinas, conferindo maior risco de comprometimento da condução rodoviária em idosos e em indivíduos do sexo feminino (Mendes, 2019). O risco de colisão vai diminuindo com a continuação e, depois, com a descontinuação da terapêutica, devido, provavelmente, ao aparecimento das situações de tolerância (Coutinho, 2011; Parekh, 2019). É bastante comum o consumo de benzodiazepinas em concomitância com outras substâncias como, por exemplo, o álcool, o que altera, significativamente, as capacidades do indivíduo necessárias para o exercício de condução, pois existe uma potenciação do efeito de ambas as substâncias e, consequentemente, um aumento do risco de acidentes de viação (Parekh, 2019).

4. Contribuição para a Prática de Crimes

As benzodiazepinas são psicofármacos que, ao atuarem a nível do SNC, podem originar modificações no sistema cerebral e provocar alterações emocionais e comportamentais nos indivíduos utilizadores (Osswald, 2006). Da sua utilização podem surgir efeitos secundários, como confusão mental, sonolência, sedação, incoordenação motora e alterações de memória como amnésia anterógrada, entre outros (Osswald, 2006; Trevor, 2015). Pode, em casos raros, verificar-se situações de depressão respiratória e hipotensão quando algumas benzodiazepinas são administradas rapidamente por via intravenosa (Hurlé, 1997). O facto das benzodiazepinas conseguirem provocar estas alterações emocionais e comportamentais nos seus utilizadores, aliado aos seus efeitos secundários referidos, torna-as fármacos que podem ser utilizados na prática de alguns crimes e que são fáceis de obter.

Relativamente ao tipo de benzodiazepinas, as sedativas e hipnóticas poderão possuir maior propensão de serem usadas com finalidade criminosa, uma vez que estas provocam sonolência e reduzem a concentração, atenção e atividade pelo seu maior efeito depressor a nível do SNC, em comparação com as benzodiazepinas ansiolíticas. No entanto, os efeitos originados são dependentes do fármaco administrado, da dose, da duração de ação e da posologia (Osswald, 2006; Trevor, 2015). As situações de desinibição, que surgem ocasionalmente, despoletam, também, comportamentos agressivos e hostis, os quais podem servir como gatilho para o desencadeamento de comportamentos criminosos (Hurlé, 1997; Trevor, 2015).

Num estudo em que se analisou a influência do consumo de benzodiazepinas na severidade das lesões infligidas em casos de homicídios, verificou-se que não existiu associação estatisticamente significativa entre a severidade das lesões e o facto do homicida testar positivo para as benzodiazepinas. No entanto, as lesões corto-perfurantes parecem apresentar maior gravidade nas vítimas de homicidas que revelaram ter consumido benzodiazepinas (Tamsen, 2020).

As benzodiazepinas, sendo uma classe de medicamentos, possuem a possibilidade de originar interações graves e intoxicações medicamentosas agudas. Usualmente, estas intoxicações podem surgir devido a duas situações. A primeira, quando existe um uso abusivo destes fármacos, por aumento de dose ou frequência da toma e, a segunda, por associação com o consumo, também, abusivo de outras substâncias, sobretudo, drogas ilícitas, que originam potenciação da concentração e do efeito das substâncias presentes e aumento da toxicidade. Estes dois cenários despoletam facilmente uma situação de intoxicação e *overdose* (Skov, 2016; Andersson, 2020). Num estudo realizado em Oslo, na Noruega, entre 2013 e 2015, no qual se analisaram casos de intoxicação por abuso de substâncias e benzodiazepinas, foi possível verificar que as substâncias ativas mais detetadas nestas situações de intoxicação, foram o clonazepam, diazepam e alprazolam, o que está em concordância com os dados das apreensões policiais, nesse país. Além disso, constatou-se que, na maioria dos casos, as benzodiazepinas não se encontravam isoladas, mas sim em associação com outras substâncias, essencialmente, a heroína, o etanol e anfetaminas (Andersson, 2020).

Segundo Skov *et al*, as benzodiazepinas, isoladamente, contribuem pouco para as estatísticas de ocorrências mortais por intoxicação ou suicídio por *overdose* (Skov, 2016). No entanto, em casos de morte relacionados com abuso de drogas, quando as benzodiazepinas se encontram associadas a outros compostos depressores do SNC, o risco de morte por intoxicação ou de suicídio por *overdose* aumenta substancialmente, o que é percetível através da maior percentagem de amostras *postmortem* positivas a estas substâncias (Skov, 2016). Tal como é referido num estudo efetuado nos Estados Unidos, em 2004, este risco parece ser superior quando existe toma conjunta de benzodiazepinas e fármacos opióides pois, cerca de metade das mortes por *overdose* ocorreram quando os veteranos se encontravam a fazer tratamento, simultaneamente, com analgésicos opióides e com benzodiazepinas. Este risco de morte por *overdose* aumenta, ainda, com o aumento de dose da benzodiazepina consumida e não parece ser influenciado pela toma anterior de benzodiazepinas (Park, 2015).

O Relatório Anual de 2017 acerca da *Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependência*, corrobora este risco acrescido de morte por *overdose* em situações de combinação de diversas substâncias depressoras do SNC, em Portugal (SICAD, 2018). De acordo com os registos do INMLCF, I.P. de 2017 apresentados neste relatório, a 15,0% das mortes, onde existia informação relativa à causa de morte e onde se verificou a presença de drogas ilícitas e/ou seus metabolitos, foi atribuída como causa de morte a *overdose* (SICAD, 2018). Dos casos de *overdose* referidos, 87% resultaram da associação de várias substâncias, sendo importante destacar a toma conjunta de drogas ilícitas com as benzodiazepinas, em 32% dos casos mencionados (SICAD, 2018). Relativamente ao ano de 2018, o relatório da *Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependência*, demonstra, mais uma vez, que a maioria dos casos de *overdose* resultam da associação de uma ou mais substâncias ilícitas com o álcool ou medicamentos, sendo que as benzodiazepinas exercem um papel de destaque, participando em 20% destas associações (SICAD, 2019). Nestes dois relatórios, observou-se, ainda, a presença de benzodiazepinas conjuntamente com outras substâncias ilícitas noutras causas de morte, nas quais existiram resultados toxicológicos positivos para as substâncias ilícitas e/ou seus metabolitos (SICAD, 2018, SICAD, 2019).

Os crimes facilitados por drogas são aqueles que são cometidos sob vítimas que se encontram influenciadas por substâncias psicoativas e podem incluir roubo, violência, agressão e abuso sexual. Quando se tratam de crimes de violação ou abuso sexual, estes são designados, mais especificamente, por abuso sexual facilitado por drogas (Xiang, 2015). Usualmente, as substâncias usadas na prática destes crimes são, preferencialmente, compostos que provocam facilmente amnésia, sedação e diminuição da capacidade de atenção, e que são administrados às vítimas sem estas se aperceberem através, por exemplo, de bebidas ou de doces e bolos. As benzodiazepinas, como já se viu anteriormente, estão incluídas no grupo das substâncias psicoativas e fazem parte das substâncias mais frequentemente detetadas nas amostras provenientes de crimes de abuso sexual facilitado por drogas (Marc, 2000; Xiang, 2015). As vítimas destes crimes apresentam-se, maioritariamente sonolentas, sem capacidade de reação, submissas aos comportamentos dos agressores e amnésicas relativamente aos acontecimentos (Marc, 2000).

Um estudo efetuado em Paris, entre os anos de 1996 e 1997, analisou a presença de benzodiazepinas e outras substâncias psicotrópicas em amostras de urina de alegadas vítimas de abuso sexual facilitado por drogas. Entre as 23 vítimas incluídas no estudo, 12 apresentaram sinais de presença de intoxicação por benzodiazepinas e, em 6 vítimas, esta intoxicação resultou de uma associação entre as benzodiazepinas, álcool e/ou drogas ilícitas (Marc, 2000).

Ao proceder à análise toxicológica da presença de benzodiazepinas em amostras de cabelo de vítimas de crimes facilitados por drogas ou de abuso sexual facilitado por drogas, observou-se a presença de diversos fármacos benzodiazepínicos e, também, dos seus metabolitos. O alprazolam e o diazepam são comummente encontrados nos casos de abuso sexual facilitado por drogas; no entanto, existe a diferença entre o alprazolam, que parece ser detetado apenas após a toma de doses repetidas, e o

diazepam, que consegue ser detetável com a administração de uma única dose (Xiang, 2015). As substâncias temazepam e oxazepam, além de poderem ser encontradas devido à metabolização do diazepam, podem, também, estar presentes devido à sua administração como medicamento principal, sendo que o oxazepam demonstrou ser dificilmente incorporado no cabelo. Também o lorazepam é escassamente detetado nas amostras em questão. O nordiazepam surgiu, nas amostras de cabelo, em concentrações detetáveis e como consequência do processo de metabolização após o consumo de clorodiazepóxido, diazepam ou prazepam (Xiang, 2015) Por último, a administração de doses únicas de loprazolam e estazolam permitem a obtenção de concentrações detetáveis na amostra de cabelo enquanto, no caso do bromazepam, foi necessário esperar algumas semanas para conseguir resultado positivo. No entanto, a incorporação do medicamento no cabelo e a sua, consequente, deteção dependem das características físico-químicas e farmacocinéticas da benzodiazepina utilizada (Xiang, 2015).

Para além das benzodiazepinas legalmente comercializadas como medicamentos, têm surgido a nível europeu, cada vez mais novas substâncias psicoativas ilegais derivadas das benzodiazepinas e comercializadas ilicitamente de diversas formas, incluindo a venda através da internet (EMCDDA, 2019; Heide, 2020). Estas substâncias não são sujeitas a controlo de qualidade, nem a todos os testes de segurança e eficácia necessários para o uso e comercialização dos medicamentos e, portanto, podem constituir um grave problema no que respeita à sua utilização na prática de crimes, estando estas envolvidas num elevado número de casos de intoxicação grave ou mesmo fatal, atuando isoladamente ou em associação com outras substâncias (Heide, 2020). A European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), encontra-se a monitorizar cerca de 28 novas substâncias ativas derivadas das benzodiazepinas e ao analisar os resíduos de seringas usadas em diversas cidades europeias, verificou que existe alguma percentagem de benzodiazepinas nesses resíduos, frequentemente em associação com opióides (EMCDDA, 2019).



PARTE II – DEFINIÇÃO E JUSTIFICAÇÃO DOS OBJETIVOS

Portugal encontra-se no leque de países com maior risco de transtornos de humor, distúrbios mentais e perturbações de ansiedade e, como já foi abordado anteriormente, possui dos valores mais elevados de prescrição de benzodiazepinas em comparação com outros países da Europa (Oliveira, 2019). A nível nacional, também se verifica um consumo exagerado deste tipo de fármacos, na maioria das vezes por períodos superiores aos recomendados e em situações nas quais este tratamento não é o mais indicado e onde poderiam ser implementadas outras estratégias terapêuticas, como a escolha de outros fármacos mais específicos e a adoção de medidas terapêuticas não farmacológicas. O problema está, ainda, no surgimento de fenómenos de tolerância e dependência, os quais surgem muito facilmente com o uso de benzodiazepinas e originam o designado síndrome de abstinência, quando o indivíduo consumidor tenta proceder à descontinuação da terapêutica. Deste modo, a descontinuação é dificultada e os indivíduos acabam por desistir deste processo, preferindo continuar a utilizar a benzodiazepina em questão por período indeterminado.

As preocupações clínicas, motivadas pela prescrição de benzodiazepinas, em conjunto com as preocupações forenses que podem surgir com a possibilidade das benzodiazepinas estarem envolvidas direta ou indiretamente no risco de ocorrência de acidentes de viação e na prática de crimes, conduziram à elaboração da presente dissertação. Neste contexto, inicialmente procedeu-se a uma revisão de literatura acerca das benzodiazepinas e sua utilização, acerca de dados de consumo de benzodiazepinas a nível nacional e internacional, através de estudos epidemiológicos e, também, acerca da preocupação clínica e forense associada à utilização de benzodiazepinas. De seguida, elaborou-se um trabalho experimental de modo a compreender o padrão de consumo de benzodiazepinas e as características dos seus consumidores, em determinados distritos da Região Centro do nosso país e com o objetivo de informar e consciencializar relativamente às preocupações clínicas e forenses associadas ao uso de benzodiazepinas.

Um dos principais objetivos deste trabalho de investigação foi caracterizar e analisar os indivíduos utilizadores de benzodiazepinas nas localidades de diferentes distritos, através da resposta de questionários anónimos em diversas Farmácias Comunitárias, e comparar estes dados recolhidos com os dados epidemiológicos nacionais já existentes, de forma a compreender se as tendências de consumo se mantêm. Para além deste objetivo, pretende-se, igualmente, consciencializar a população para o uso abusivo das benzodiazepinas, para os seus fatores de risco e efeitos secundários e para a sua prescrição desregrada.

Outro objetivo principal desta dissertação é informar e dar a conhecer os comportamentos de risco e comportamentos desviantes que o consumo de benzodiazepinas, isoladamente ou em associação com outras substâncias psicoativas como o álcool ou drogas de abuso, potencia, designadamente, acidentes de viação, violência e prática de crimes e alertar para a importância de comunicar e informar os consumidores de todos os fatores de risco clínicos e médico-legais que possam estar relacionados com a toma deste tipo de psicofármacos.

PARTE III – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL: TRABALHO **EXPERIMENTAL**

Capítulo I — <u>Avaliação do Consumo de Benzodiazepinas num estudo</u> realizado em Farmácias Comunitárias

1. Descrição do Estudo

1.1 Amostra

A seleção da amostra do presente estudo deveria ser efetuada estatisticamente de forma a traduzir uma população representativa dos utentes utilizadores de benzodiazepinas. No entanto, houve impossibilidade de o fazer devido à atual situação de pandemia, a partir de Março a possibilidade da realização de inquéritos reduziu drasticamente face ao distanciamento e normas de proteção obrigatórias nas farmácias. Assim, os números alcançados foram obtidos de utentes de cinco Farmácias Comunitárias, pertencentes a quatro Distritos diferentes e incluídos na Região Centro. Na totalidade dos distritos de Aveiro, Coimbra, Castelo Branco e Viseu foram inquiridos 69 utentes, sendo que em Aveiro o número de inquiridos foi 28, em Coimbra 19, em Castelo Branco 9 e em Viseu 13.

1.2 Material e Métodos

Os dados apresentados foram recolhidos, entre os meses de janeiro e setembro de 2020 (com as condicionantes referidas anteriormente), através de um questionário anónimo (Anexo I) realizado aos utentes de cinco farmácias comunitárias, pertencentes aos distritos de Aveiro, Coimbra, Castelo Branco e Viseu, na Região Centro. Este questionário incluiu 32 questões que permitiram retirar informação acerca das características demográficas e sociais dos inquiridos, do consumo ou não de benzodiazepinas e do conhecimento destes relativamente ao uso clínico destes medicamentos e ao seu possível envolvimento em acidentes de viação ou crimes.

Os critérios de inclusão foram a idade dos utentes ser igual ou superior a 18 anos e serem residentes nos distritos mencionados, o que resultou numa amostra de 69 indivíduos inquiridos.

1.3 Análise de Dados

Os dados obtidos através dos questionários foram analisados estatisticamente pelo programa SPSS *Statistics* versão 25, sendo efetuado um estudo observacional e descritivo. Neste estudo foram efetuadas 32 questões relativamente à idade, sexo, localidade, estado civil, número de pessoas do agregado familiar, relação entre os familiares, nível de escolaridade, profissão, medicamentos tomados, se estes incluem benzodiazepinas ou não e, em caso afirmativo, qual a substância tomada. Além destas, questionou-se acerca do motivo de prescrição das benzodiazepinas, da especialidade do médico

prescritor, da duração da terapêutica, do aconselhamento de outras medidas e do seguimento clínico. Por fim, foram efetuadas perguntas relativas ao surgimento ou não de alterações no organismo pelo consumo de benzodiazepinas, quais as alterações sentidas, se estes medicamentos provocam dependência, se interagem com o álcool e com a capacidade de conduzir, se existe proibição de condução sob influência destes psicofármacos e se podem ser usadas na prática de crimes. Deste modo, a maioria das variáveis são qualitativas nominais, à exceção da faixa etária, que é definida como variável qualitativa ordinal, e do número de indivíduos do agregado familiar, que é uma variável quantitativa.

Assim, são apresentados e analisados gráficos de frequências e tabelas cruzadas de distribuição de frequências com o objetivo de investigar as variáveis estudadas e conseguir elaborar uma conclusão do estudo.

2. Resultados

Como já foi mencionado na *Descrição do Estudo*, foram inquiridos 69 indivíduos neste pequeno estudo. E destes cerca de 58,8% encontrava-se em período de consumo de benzodiazepinas ou já tinha consumido durante a sua vida. Apesar de se verificar que as mulheres (46) responderam a um maior número de questionários em comparação com os homens (22), esta diferença é proporcional e, por isso, é possível tirar algumas conclusões. De acordo com os resultados obtidos neste estudo e tendo em conta a pequena amostra populacional estudada, a maioria dos utilizadores de benzodiazepinas são mulheres, cerca de 42,6% em comparação com 16,2% dos homens (Tabela 6 e Figura 4)

Tabela 6 - Percentagem dos indivíduos inquiridos segundo a toma de benzodiazepinas e o sexo.

			Benzodiazepina			
			Não	Sim	Total	
Sexo	Feminino -	Contagem	17	29	46	
		% do Total	25,0%	42,6%	67,6%	
	Masculino -	Contagem	11	11	22	
		% do Total	16,2%	16,2%	32,4%	
Total ⁻		Contagem	28	40	68	
		% do Total	41,2%	58,8%	100,0%	

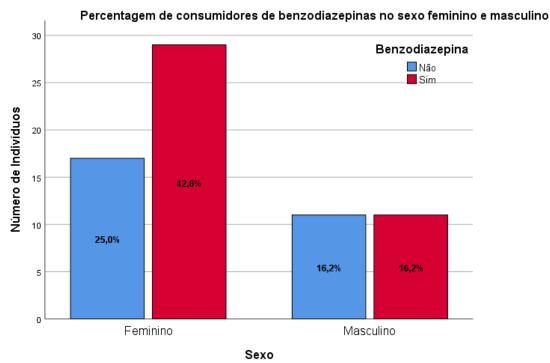


Figura 4 - Distribuição dos indivíduos inquiridos segundo o sexo e o consumo ou não de benzodiazepinas.

Ao analisar as faixas etárias dos consumidores de benzodiazepinas, verificou-se que as duas faixas etárias com igual percentagem (22,5%) e superior às restantes foram as faixas etárias dos indivíduos entre os 60 e 69 anos e entre os 70 e 79 anos (Figura 5). Esta conclusão parece ser compatível com os dados conhecidos acerca da prescrição destes medicamentos a indivíduos idosos. No entanto, pode, também, estar relacionado com o tipo de clientes que, usualmente, necessitam de recorrer às farmácias.

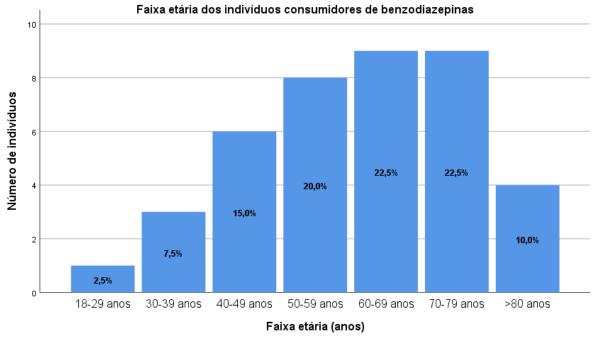


Figura 5 - Distribuição dos indivíduos consumidores de benzodiazepinas segundo a faixa etária.

Relativamente ao nível de escolaridade, cerca de 40,0% dos indivíduos que se encontram medicados com benzodiazepinas estudou até ao 4º ano de escolaridade, apresentando, assim, este grupo a maior percentagem de consumidores. A menor percentagem surgiu nos indivíduos com ensino superior concluído, os quais apresentaram, no conjunto, 17,5% (Figura 6).

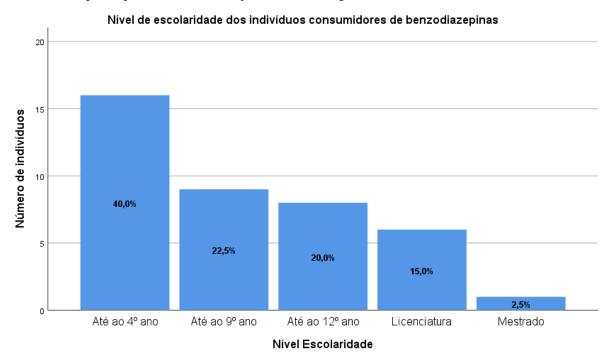


Figura 6 - Distribuição dos indivíduos consumidores de benzodiazepinas segundo o nível de escolaridade.

Além das variáveis importantes já abordadas, foram, ainda, estudadas outras características sociais como o estado civil, o número de pessoas no agregado familiar e a relação que existe entre a família. Assim, os indivíduos consumidores de benzodiazepinas são, na sua maioria, casados (62,5%), pertencentes a um agregado familiar constituído por 2 pessoas (28,9%) e consideram possuir uma relação muito boa (50,0%) com os seus familiares.

Os questionários, como já foi referido, foram efetuados, em farmácias comunitárias, a indivíduos pertencentes a 4 distritos diferentes (Aveiro, Coimbra, Castelo Branco e Viseu) da Região Centro, tendo-se observado que os distritos de Aveiro (20,6%) e Viseu (19,1%) apresentaram um maior número de indivíduos consumidores de benzodiazepinas e o distrito de Castelo Branco o menor número (2,9%) (Figura 7). Viseu, mesmo tendo um número mais reduzido de questionários, possui um elevado consumo de benzodiazepinas. No entanto, estes dados não apresentam validade estatística, visto que o número de questionários realizados nos diversos distritos foi diferente, Aveiro registou maior número de questionários respondidos em relação aos outros distritos enquanto Castelo Branco apresentou o menor número de questionários. Além disso, em Viseu observou-se que a totalidade de indivíduos inquiridos toma benzodiazepinas, o que pode significar um consumo elevado destas substâncias nesse

distrito ou a realização, não intencional, de questionários apenas a utentes com prescrição de benzodiazepinas.

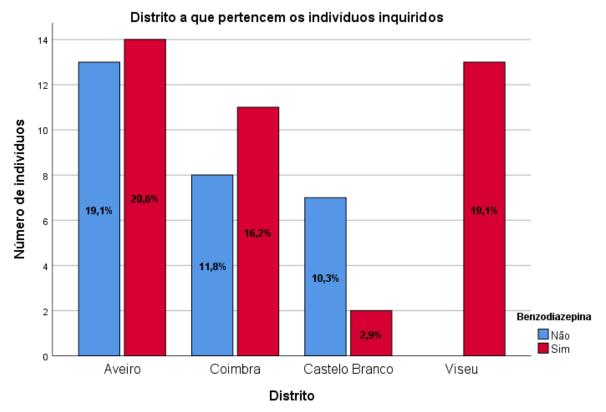


Figura 7 - Distribuição dos indivíduos inquiridos segundo o consumo ou não de benzodiazepinas e o distrito a que pertencem.

Após analisar as características demográficas e sociais da população em estudo, é importante compreender quais as crenças e os conhecimentos que os indivíduos possuem acerca da toma de benzodiazepinas, quais os motivos e circunstâncias da sua prescrição e utilização e a perceção destes relativamente a possíveis alterações no organismo.

No que diz respeito ao conhecimento da população estudada acerca das benzodiazepinas e dos motivos pelos quais estes medicamentos são prescritos, observa-se que 50,0% da população considera que as benzodiazepinas são utilizadas, simultaneamente, porque tranquilizam e fazem dormir. Cerca de 23,4% dos indivíduos apontou o consumo de benzodiazepinas, somente, porque tranquilizam e 15,6%, apenas, porque fazem dormir (Figura 8). Para além da utilização com intuito tranquilizante e de auxiliar para a indução do sono, a restante percentagem é distribuída por indivíduos que consideram que as benzodiazepinas são usadas porque são depressoras e aumentam a atenção, porque são estimulantes e excitam, porque são alucinogénias e depressoras ou estimulantes.

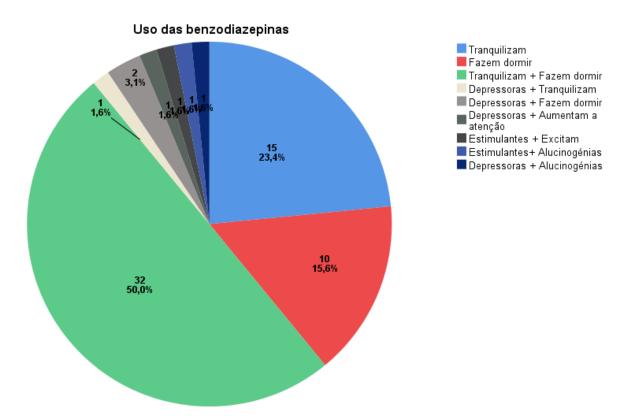


Figura 8 - Distribuição dos diversos usos das benzodiazepinas questionados e escolhidos pelos indivíduos inquiridos.

Visto que as benzodiazepinas possuem indicações bastantes específicas e duração de terapêutica definida, é aconselhável o acompanhamento dos utentes a efetuar tratamento com estes medicamentos. Neste sentido, é importante examinar, no grupo dos indivíduos consumidores de benzodiazepinas, qual é a benzodiazepina mais consumida, qual o motivo pelo qual foi prescrita, a duração da terapêutica e qual a especialidade do médico prescritor. De seguida, os resultados apresentados referem-se, exclusivamente, aos indivíduos a efetuar tratamento com benzodiazepinas.

As substâncias mais consumidas pertencem ao grupo das benzodiazepinas ansiolíticas, com o alprazolam a liderar o consumo de benzodiazepinas em 45,0% dos indivíduos, seguindo-se o lorazepam, usado por 17,5% dos utentes, e o bromazepam, utilizado por 10,0% destes. Com igual percentagem de utilização (5,0%) encontramos o midazolam, o mexazolam e o diazepam. As restantes benzodiazepinas consumidas possuem, cada uma delas, uma percentagem de utilização de 2,5%, e incluem o loflazepato de etilo, flurazepam, cloxazolam e as associações de alprazolam com loflazepato de etilo e de clobazam com lorazepam (Figura 9). Assim, é possível verificar que o consumo de benzodiazepinas ansiolíticas é muito superior em comparação com as benzodiazepinas sedativas e hipnóticas, as quais se encontram aqui representadas apenas pelo flurazepam e midazolam. E, além disso, das três substâncias mais consumidas, o alprazolam pertence às benzodiazepinas de curta duração de ação e o lorazepam e bromazepam pertencem às de duração de ação intermédia.

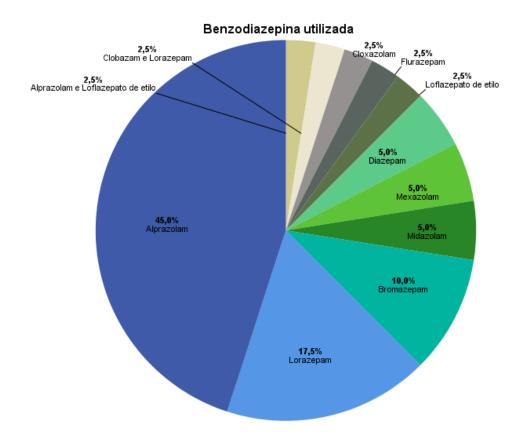


Figura 9 - Prevalência de utilização das diferentes benzodiazepinas nos indivíduos consumidores.

Analisando os motivos de prescrição referidos pelos indivíduos a efetuar tratamento com benzodiazepinas e não incluindo os indivíduos que não responderam a esta questão, a maioria aponta como motivo de prescrição principal as perturbações de sono, ou seja, 29,7% está a efetuar tratamento devido a não conseguir dormir, adormecer ou manter uma noite de sono. A ansiedade, com 21,6%, é a segunda indicação mais mencionada, seguindo-se pela justificação das benzodiazepinas atuarem como "tranquilizantes", com 18,9% e, pela depressão, com 13,5% (Figura 10). Com percentagens mais baixas, são referidos os motivos de *stress*, ansiedade e insónia conjuntamente, relaxante muscular e pressão arterial elevada.

Pelas recomendações da DGS são conhecidos os períodos máximos de utilização das benzodiazepinas nos casos de situações de ansiedade e insónia patológicas, os quais são, respetivamente, de 8 a 12 semanas na ansiedade e até 4 semanas na insónia (DGS, 2015). Analisando a Figura 11, é percetível o abuso de benzodiazepinas por períodos prolongados e muito superiores aos recomendados pela DGS, pois observa-se que a percentagem de duração da terapêutica superior a 48 meses, em indivíduos consumidores, é de 55,0% e que o consumo entre 12 meses e 24 meses, também apresenta uma prevalência de destaque com 15,0% dos utilizadores. Apenas 15,0% dos consumidores apresentaram um período de utilização de 0 a 3 meses, demonstrando, deste modo, o cumprimento das recomendações para o tempo máximo de duração de terapêutica.

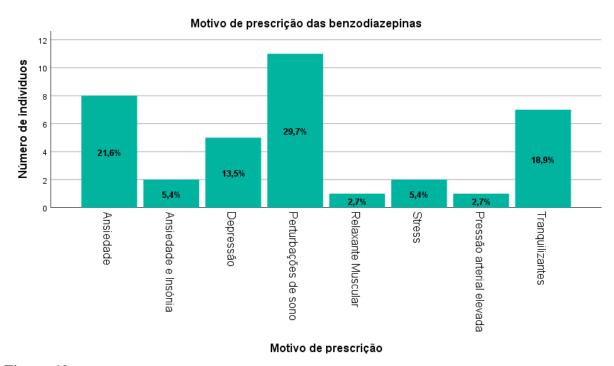


Figura 10 - Prevalência dos motivos de prescrição apresentados pelos utentes a efetuar tratamento com benzodiazepinas.

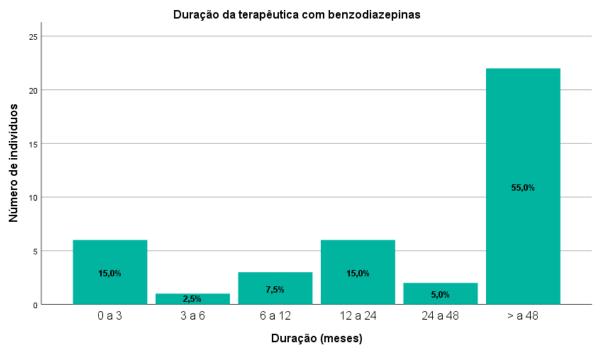


Figura 11 - Distribuição dos indivíduos inquiridos e consumidores de benzodiazepinas quanto à duração de ação do seu tratamento.

Foi referido, no capítulo *Preocupação Clínica*, que os médicos apesar de serem conhecedores de todos os riscos associados à prescrição e uso de benzodiazepinas, por vezes, deparam-se com alguma dificuldade em encorajar a descontinuação das mesmas junto dos utentes e assumem algum défice de

conhecimento acerca das estratégias mais eficazes para o fazer. Neste estudo, os utentes foram questionados acerca da especialidade do médico que lhes prescreveu as benzodiazepinas e cerca de 48,7% dos médicos pertenciam à especialidade de Medicina Geral e Familiar. A Psiquiatria foi a especialidade responsável por 28,2% das prescrições e, de seguida, a Cardiologia com 12,8% (Figura 12). Outras áreas que prescreveram benzodiazepinas, segundo as respostas dos utentes inquiridos, foram a Neurologia, Medicina Interna e Oncologia.

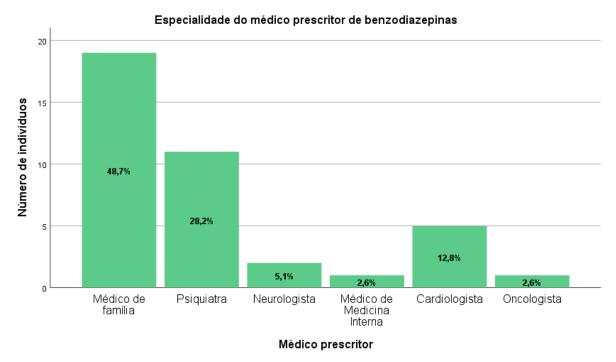


Figura 12 - Prevalência das especialidades médicas prescritoras de benzodiazepinas no grupo dos indivíduos a tomar benzodiazepinas.

Adicionalmente, este estudo tentou perceber se os utentes medicados com benzodiazepinas foram aconselhados a colocar em prática algumas medidas não farmacológicas, de forma a melhorar a eficácia do tratamento, e se existiu acompanhamento médico ou tentativas deste após a prescrição deste tipo de medicamentos. À pergunta se o médico deu alguma terapêutica para além da medicação como, por exemplo, dar passeios, ir ao ginásio e sair com os amigos, 69,4% dos utentes inquiridos e consumidores de benzodiazepinas responderam que sim. Também, à questão acerca do acompanhamento médico posterior à prescrição, 66,7% dos indivíduos deram uma resposta afirmativa.

Visto que a toma de benzodiazepinas está associada ao surgimento de alguns efeitos secundários que podem originar alterações no organismo, os utentes consumidores destes medicamentos foram inquiridos acerca da perceção ou não de alguma modificação do seu corpo ou mente. Nas situações de resposta afirmativa, os utentes escolheram qual ou quais as alterações sentidas. A perceção de alterações no organismo aquando da toma de benzodiazepinas foi sentida por 65,0% dos indivíduos a tomar benzodiazepinas e inquiridos. Destes utentes que afirmaram ter experienciado modificações no seu corpo e mente, a alteração de memória e a sonolência foram as alterações mais mencionadas com 19,2%

cada e a associação destes dois efeitos secundários com uma percentagem de 7,7% (Figura 13). Alguns utentes (19,2%) referiram ter sentido outros efeitos, que não os apresentados no questionário, efeitos estes que, na sua maioria, estavam mais relacionados com a vantagem destes medicamentos na melhoria da qualidade de sono, da tranquilidade e da vida do utente, ou seja, comprovaram que as benzodiazepinas estavam a ser eficazes no tratamento das suas patologias.

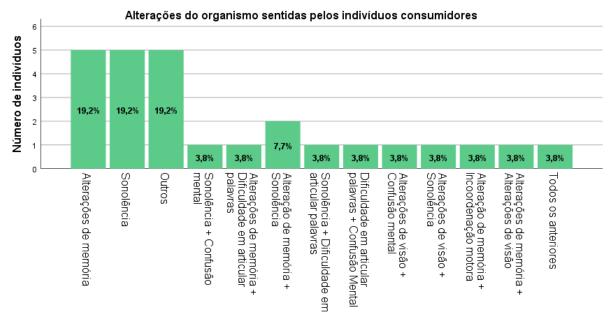


Figura 13 - Percentagem das diferentes alterações no organismo experienciadas pelos indivíduos utilizadores de benzodiazepinas.

Devido ao contexto no qual está inserida esta dissertação, o questionário foi efetuado, ainda, com o objetivo de perceber se os indivíduos estão informados acerca dos perigos que podem estar associados à toma de benzodiazepinas. Assim, e devido à preocupação clínica e forense que esta classe de medicamentos origina, o questionário avaliou o conhecimento dos inquiridos acerca de questões como a dependência, a condução sob influência destas substâncias, a possibilidade de potenciação dos efeitos, quando consumidas em associação com outros compostos depressores do SNC, como o álcool e, a prática de crimes.

De todos os indivíduos inquiridos, 89,6% afirma ter conhecimento que as benzodiazepinas podem provocar dependência e, dos indivíduos consumidores destes fármacos, 53,7% demonstra, também, conhecer este risco associado à sua toma (Tabela 7). Outra questão pertinente, está relacionada com o consumo de benzodiazepinas em associação com o consumo de álcool, visto que ambas as substâncias atuam como depressoras do SNC e consequentemente, potenciam o efeito uma da outra. Assim, tendo em conta a existência de casos omissos, dos 61 indivíduos que responderam à questão se as benzodiazepinas potenciam ou diminuem os efeitos do álcool, 80,3% respondeu que potenciam. Também a maioria dos consumidores destes medicamentos considera que esta associação potencia os efeitos do álcool (42,6%) (Tabela 8). No entanto, apesar da maioria entender este comportamento de

risco, cerca de 27,5% dos utilizadores de benzodiazepinas já consumiram álcool enquanto se encontravam em tratamento com estes medicamentos (Tabela 9).

Tabela 7 - Prevalência de indivíduos inquiridos e conhecedores do risco de dependência das benzodiazepinas.

		Benzodiazepina			Total
		Não Sim			
	0.1	Contagem	24	36	60
Pode provocar	Sim	% do Total	35,8%	53,7%	89,6%
dependência?		Contagem 3 4	4	7	
	Não	% do Total	4,5%	6,0%	10,4%
		Contagem	27	40	67
Total		% do Total	40,3%	59,7%	100,0%

Tabela 8 - Prevalência de indivíduos que considera que as benzodiazepinas potenciam ou diminuem os efeitos do álcool.

			Benzodiazepina		Total
			Não	Sim	Total
		Contagem	23	26	49
Benzodiazepinas potenciam	Potenciam	% do Total	37,7%	42,6%	80,3%
ou diminuem efeito do	Diminuem	Contagem	3	9	12
álcool?		% do Total	4,9%	14,8%	19,7%
T (.)		Contagem	26	35	61
Total		% do Total	42,6%	57,4%	100,0%

Tabela 9 - Percentagem de consumidores de benzodiazepinas que consumiu álcool enquanto estava medicado com benzodiazepinas.

			Benzodiazepina Sim	Total
	Sim	Contagem	11	11
Consumiu álcool enquanto		% do Total	27,5%	27,5%
estava medicado com		Contagem	29	29
Benzodiazepinas?	Não	% do Total	72,5%	72,5%
		Contagem	40	40
Total		% do Total	100,0%	100,0%

Relativamente à condução sob influência de benzodiazepinas e tal como já foi referido no capítulo anterior *Preocupação Forense*, sabe-se que as capacidades psicomotoras, sensoriais e cognitivas necessárias para o exercício da condução são prejudicadas pelo consumo de benzodiazepinas, constituindo assim, um risco a condução sob influência destes medicamentos. No entanto, apesar de 75,8% dos indivíduos considerar que as benzodiazepinas podem alterar a capacidade de condução, dos utentes a efetuar tratamento com benzodiazepinas e condutores, cerca de 80,6% afirmou já ter conduzido quando estava medicado com estes medicamentos (Tabela 10 e Figura 14).

Tabela 10 - Prevalência de utentes inquiridos que consideram que as benzodiazepinas podem alterar ou não a capacidade de condução.

		Benzodiazepina			Total
			Não	Sim	Total
	Sim	Contagem	23	27	50
Benzodiazepinas podem		% do Total	34,8%	40,9%	75,8%
alterar a capacidade de		Contagem	3	13	16
condução?	Não	% do Total	4,5%	19,7%	24,2%
T		Contagem	26	40	66
Total		% do Total	39,4%	60,6%	100,0%

Indivíduos consumidores de benzodiazepinas que conduziram medicados

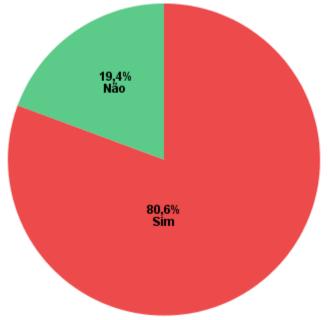


Figura 14 - Percentagem de indivíduos consumidores de benzodiazepinas e condutores que já conduziram medicados com estes fármacos.

Como já foi referido, também, no capítulo da *Preocupação Forense*, a condução sob influência de álcool ou outras substâncias psicotrópicas é proibida por lei, visto que estas influenciam negativamente o exercício de condução. No entanto, a proibição de condução sob influência de benzodiazepinas não é muito clara, visto que, usualmente, estes medicamentos não são pesquisados ao abrigo da lei. À pergunta "Em Portugal, é proibido conduzir sob o efeito de benzodiazepinas?", 35,6% dos inquiridos respondeu "Não sei", 27,9% respondeu que sim e 26,5% respondeu que não (Figura 15). Estes valores demonstram que, efetivamente, existe um desconhecimento da lei, acerca desta matéria. Por outro lado, podem indicar que, mesmo tendo conhecimento da legislação, esta pode ter um carácter ambíguo de interpretação, uma vez que não existe uma descrição detalhada das substâncias que são consideradas proibidas ao abrigo da lei.

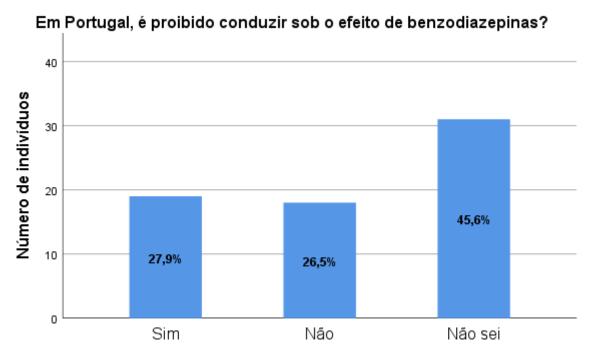


Figura 15 - Distribuição dos indivíduos quanto ao seu conhecimento acerca da proibição de condução sob influência de benzodiazepinas.

É importante, também, ter em consideração a preocupação forense que o consumo de benzodiazepinas origina e, assim, analisar a influência que as benzodiazepinas poderão ter na prática de crimes. Quanto à possibilidade das benzodiazepina serem utilizadas para a prática de crimes, dos 68 indivíduos que responderam a esta questão 63,2% considera que estes medicamentos não estão implicados em condutas criminosas. Ao avaliar as respostas dos indivíduos consumidores comparativamente com os não consumidores, observa-se que, no primeiro caso, a maioria dos utentes (47,1%) não considera que as benzodiazepinas possam ser usadas com esse intuito e, no segundo caso, a percentagem mais elevada (25,0%) corresponde aos utentes que julgam que estes medicamentos são utilizados na prática de crimes (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos indivíduos inquiridos segundo os seus conhecimentos acerca do uso de benzodiazepinas na prática de crimes e segundo o consumo ou não de benzodiazepinas.

			Benzodi Não	iazepina Sim	Total
			INau	SIIII	
BZD podem ser usadas para a prática de crimes?	Não	Contagem	11	32	43
		% do Total	16,2%	47,1%	63,2%
		Contagem	17	8	25
	Sim	% do Total	25,0%	11,8%	36,8%
T		Contagem	28	40	68
Total		% do Total	41,2%	58,8%	100,0%

Em relação, aos crimes que os indivíduos inquiridos consideram possuir alguma possibilidade de estarem associados ao consumo de benzodiazepinas, o suicídio e a violação foram os mais mencionados, com 25,0% de percentagem cada, seguidos pela *overdose* e a possibilidade de sedar pessoas, com 12,5% cada (Figura 16).

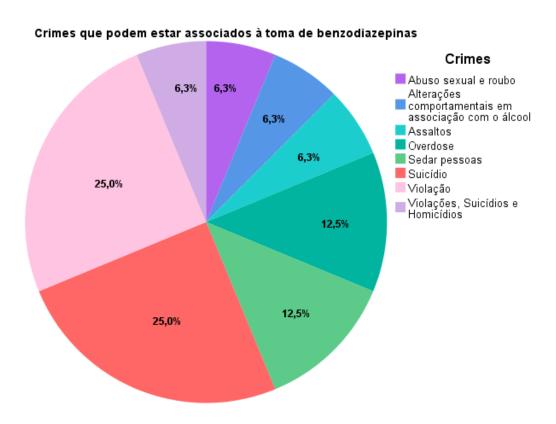


Figura 16 - Percentagem de crimes mencionados pelos indivíduos inquiridos e que podem estar relacionados com a toma de benzodiazepinas.

O presente estudo apresenta algumas limitações e a mais importante de todas está relacionada com o número muito baixo de questionários efetuados e de pessoas inquiridas e, consequentemente, uma população amostra muito pequena para efetuar comparações estatísticas relevantes com outros estudos. Esta limitação está relacionada, como referido no início, com a situação que o nosso país atravessa desde fevereiro, a doença Covid-19. O aparecimento desta patologia originou alterações bastante significativas na rotina diária de todas as pessoas em todo o país e as farmácias não foram exceção. Com todas as restrições necessárias impostas, existiram períodos em que não foi possível a realização de questionários aos utentes das farmácias. Por um lado, era indispensável manter as medidas de segurança e de distanciamento, sendo que muitas farmácias estiveram a funcionar apenas por postigo durante algum tempo, e, por outro lado, com a exigência pessoal e profissional requerida nesta fase, nem sempre havia disponibilidade de realização de questionários, face a todas as outras tarefas essenciais e prioritárias de realizar.

PARTE IV – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E **CONCLUSÕES**

Após o aparecimento das benzodiazepinas como psicofármacos ansiolíticos e sedativos e hipnóticos no mercado dos medicamentos, o seu consumo tem-se vindo a destacar a nível Europeu e a nível nacional, com uma utilização crescente e cada vez mais preocupante. Estes medicamentos, tal como foi descrito, deveriam ser apenas utilizados na terapêutica farmacológica das situações de ansiedade e insónia patológicas e em alguns casos específicos como relaxantes musculares, anestésicos e anticonvulsivantes, sendo que este tratamento deveria ser efetuado durante um período de tempo limitado e sujeito a acompanhamento médico e auxílio na descontinuação da terapêutica. No entanto, através dos resultados dos últimos estudos internacionais e nacionais, verifica-se que existe um uso abusivo de benzodiazepinas e que este está relacionado, muitas vezes, com a dificuldade que tanto os médicos como os utilizadores possuem em proceder à descontinuação, devido ao surgimento de fenómenos de dependência e da síndrome de abstinência.

Portugal encontra-se entre os países da Europa que mais utiliza fármacos benzodiazepínicos e este contributo deve-se, essencialmente, às benzodiazepinas ansiolíticas, as quais exibiram um aumento significativo de prescrição e consumo ao longo dos vários anos. Diversos estudos foram conduzidos em diferentes anos consecutivos e abrangendo diferentes regiões de Portugal Continental e, independentemente da análise ter sido efetuada através do número de embalagens prescritas e dispensadas, através das DHD ou através de comparação de percentagens de consumo, todos eles recaem, essencialmente, nas mesmas conclusões. Assim, as substâncias ativas com maior destaque de utilização são o alprazolam, lorazepam e diazepam, pertencentes ao grupo das benzodiazepinas ansiolíticas, sendo que estes estudos consideram que a percentagem de consumo superior se situa a nível das benzodiazepinas de duração de ação intermédia, visto que estes, segundo os seus critérios, incluem o alprazolam nesta categoria de duração de ação. Além destes dados, observou-se que as regiões do Alentejo, inicialmente, e do Norte e Centro, posteriormente, apresentaram um consumo superior comparativamente com as restantes regiões, apresentando-se o Algarve como a região com menor utilização destes fármacos. Relativamente, às características demográficas e sociais da população consumidora de benzodiazepinas, parece existir uma utilização mais elevada, em indivíduos pertencentes ao sexo feminino e a faixas etárias superiores.

No trabalho experimental que foi desenvolvido ao longo desta dissertação, a maioria dos resultados obtidos encontra-se em concordância com as conclusões observadas nos estudos epidemiológicos referidos durante a revisão da literatura. Este trabalho consistiu na elaboração de um questionário acerca do consumo de benzodiazepinas em cinco farmácias comunitárias pertencentes aos distritos de Aveiro, Coimbra, Castelo Branco e Viseu, pertencentes à Região Centro. Apesar deste trabalho possuir algumas limitações relativamente ao tamanho da amostra, como mencionado anteriormente, foi possível avaliar que existe efetivamente um exagerado consumo de benzodiazepinas na população inquirida, visto que, dos utentes participantes, 58,8% se encontrava a efetuar ou tinha efetuado tratamento com este tipo de medicamentos. Em relação às características demográficas e sociais, a maioria destes indivíduos pertence ao sexo feminino, situa-se na faixa etária entre os 60 e os

79 anos, é casada, tendo uma relação muito boa com os familiares, e frequentou o ensino até ao 4º ano de escolaridade. Os distritos de Aveiro e Viseu exibiram um número mais elevado de consumidores de benzodiazepinas; no entanto, este dado não apresenta significado estatístico visto que o número de questionários efetuados em cada distrito foi diferente e, por acaso, em Aveiro foi onde se realizaram mais questionários. De acordo com os estudos abordados na primeira parte da dissertação, também, no trabalho experimental se verificou que as benzodiazepinas ansiolíticas, sobretudo o alprazolam e lorazepam e, com alguma percentagem, o bromazepam foram as mais usadas, sendo que estas possuem duração de ação curta e, sobretudo, intermédia. Os inquiridos referem conhecer o uso das benzodiazepinas como tranquilizantes e auxiliares do sono. No entanto, quando se questionaram os consumidores acerca do principal motivo da prescrição destes medicamentos na sua situação em particular, a maioria respondeu perturbações do sono (29,7%), seguindo-se a ansiedade (21,6%). Existe uma contradição entre o tipo de benzodiazepinas mais prescrito e o motivo mais apontado para tal uma vez que, as perturbações de sono deveriam ser tratadas com benzodiazepinas sedativas e hipnóticas e não com benzodiazepinas ansiolíticas, fármacos mais prescritos. Assim, tendo em conta todos os dados aqui apresentados é possível inferir que a grande generalidade dos resultados do trabalho experimental, são concordantes com os resultados já verificados em estudos epidemiológicos elaborados anteriormente e mencionados na revisão da literatura.

Outros dados avaliados no questionário relacionam-se com a duração do uso das benzodiazepinas, com as particularidades relativas à sua prescrição e com os riscos inerentes aos seus efeitos secundários. Cerca de 55,0% dos utentes inquiridos e consumidores de benzodiazepinas afirmaram tomar estes medicamentos há mais de 48 meses e apontaram como principais efeitos secundários, decorrentes da modificação do organismo, as alterações de memória e a sonolência. Um período de tratamento superior a 48 meses reflete bem o carácter demasiado prolongado do uso de benzodiazepinas e o não cumprimento das recomendações da DGS para o uso destes medicamentos, sendo que tal comportamento prejudica o indivíduo a efetuar tratamento e dificulta o processo de descontinuação. As benzodiazepinas foram prescritas, em 48,7% dos casos, pelos médicos de medicina geral e familiar e, em 28,2% dos casos, por psiquiatras e, ambos, realizaram acompanhamento médico aos utentes e aconselharam a adoção de medidas não farmacológicas, segundo os utentes. Com 89,6% de respostas positivas, a população amostra inquirida demonstra conhecer a capacidade destes medicamentos de provocarem dependência. Tendo em consideração estes dados, surge uma preocupação clínica acerca das benzodiazepinas, no sentido de consciencializar a sociedade dos riscos associados à toma destas substâncias e ao facto de estas provocarem fenómenos de tolerância, dependência e, consequentemente, síndrome de abstinência, aquando da ausência de concentrações habituais da benzodiazepina no organismo. Face a estes riscos, é importante, ainda, mentalizar os utentes da importância da descontinuação, através da adoção de estratégias mais eficazes, do acompanhamento médico e da prática de medidas não farmacológicas, recorrendo, por exemplo, à psicoterapia. Evitar a prescrição em situações desnecessárias e fornecer aos médicos ferramentas e formações adequadas para tal e para favorecer a descontinuação, fazem parte das medidas a serem aplicadas uma vez que, frequentemente, os médicos afirmam sentir alguma pressão por parte do utente para lhe prescrever a medicação e julga que, não cumprindo o pedido, poderá prejudicar a relação entre médico e utente. É necessário, ainda, atentar nos grupos de risco na utilização de benzodiazepinas, com especial cuidado nos idosos, pois estes continuam a constituir um grupo com elevado consumo de benzodiazepinas. A contraindicação, neste caso, está relacionada com as alterações do organismo que surgem com a idade e modificam a farmacocinética do medicamento, com a presença de comorbilidades e com a polimedicação, sendo que as benzodiazepinas foram consideradas medicamentos potencialmente inapropriados para os idosos.

No que diz respeito à preocupação forense relativa ao consumo de benzodiazepinas, foram, também, efetuadas algumas questões nesse contexto, que incidiram no consumo de benzodiazepinas em conjunto com o álcool, na condução sob influência destes medicamentos e na proibição ou não do exercício de condução e, ainda, no uso de benzodiazepinas na prática de crimes. Dos indivíduos inquiridos, 80,3% concordaram que as benzodiazepinas potenciam os efeitos do álcool e 75,8% considera que estas alteram, de alguma forma, a capacidade de condução. Todavia, dos utentes consumidores de benzodiazepinas 80,6% assumiu já ter conduzido enquanto se encontrava medicado com benzodiazepinas. A maioria dos indivíduos participantes afirmou não saber se, em Portugal, é proibido conduzir medicado com benzodiazepinas. De facto, a legislação diz que é proibido conduzir sob a influência de álcool e de substâncias psicotrópicas e que este comportamento é punível por lei. No entanto, esta interpretação é ambígua, sendo compreensível a dúvida dos utentes visto que, usualmente, estas substâncias não são pesquisadas em operações de controlo rodoviário e, também, não existe na lei uma lista detalhada com as substâncias proibidas. Pelos estudos analisados acerca da influência das benzodiazepinas na condução e no surgimento de acidentes de viação, concluiu-se que as benzodiazepinas afetam, consideravelmente, as capacidades psicomotoras, sensoriais e cognitivas necessárias para o exercício da condução e, dessa forma, aumentam o risco de realização de ações não seguras em condução. Assim, existe um risco aumentado de ocorrência de colisões ou acidentes de viação graves ou fatais em indivíduos que se encontram a fazer tratamento com benzodiazepinas.

Por último, as questões efetuadas incidiram sobre a possibilidade das benzodiazepinas serem utilizadas para a prática de crimes e, no caso afirmativo, em que situações poderia ocorrer. Aproximadamente 63,2% dos utentes inquiridos julgam que as benzodiazepinas não são usadas na prática de crimes, porém, os utentes que consideram que podem ser usadas com esses fins, apontaram o suicídio e os crimes de violação como as principais situações, seguindo-se a *overdose*. Realmente, as benzodiazepinas, de forma isolada ou em associação com o álcool e/ou outras substâncias ilícitas e pelas alterações emocionais e comportamentais que provocam, podem originar o surgimento de práticas criminosas intencionais ou não. As intoxicações, *overdoses* e os suicídios por *overdose* são bastante mencionados na literatura, como sendo dos principais casos forenses nos quais está envolvida a presença de benzodiazepinas, essencialmente, em conjuntos com outras substâncias. As benzodiazepinas são,

também, detetadas em amostras, por exemplo de urina e cabelo, em casos de crimes facilitados por drogas ou crimes de abuso sexual facilitados por droga, pois estes medicamentos pelos seus efeitos secundários, deixam a vítima mais sonolenta, com alterações de memória e com diminuição da capacidade de atenção e reação, tornando-a mais vulnerável e submissa às atitudes do agressor. Para além destes crimes, as benzodiazepinas podem originar situações de violência, atentado à integridade física e, mesmo, homicídios. De facto, existe concordância entre o conhecimento dos utentes inquiridos acerca dos possíveis crimes e aqueles onde têm vindo a ser detetadas concentrações de benzodiazepinas que podem ter influenciado o ato criminoso. As novas substâncias psicoativas derivadas das benzodiazepinas aparentam contribuir para as intoxicações e *overdoses* e constituem um futuro problema nesta área.

É importante referir que todos os efeitos adversos decorrentes do uso de benzodiazepinas e todas as ações que podem ser influenciadas por estas dependem, além das características dos consumidores e dos fármacos usados, da dose, frequência da toma e da sua associação ou não com outras sustâncias, como o álcool, substâncias psicotrópicas ou drogas ilícitas.

Existe, efetivamente, uma prescrição e uso abusivo de benzodiazepinas a nível nacional, sendo que estas não possuem tanta segurança como inicialmente se pensava, trazendo riscos com maior ou menor gravidade a nível clínico e comportamental e podendo originar acontecimentos graves, como acidentes de viação, intoxicações ou *overdoses* e realização de atos criminosos como suicídio ou crimes de violação. As pessoas não têm consciencialização para os perigos das benzodiazepinas referentes à prática de crimes, direta ou indiretamente e, por isso, é necessário proceder a um maior investimento na formação dos profissionais de saúde acerca das benzodiazepinas e dos seus riscos e, também, relativamente, a estratégias que estes podem adotar para diminuir a prescrição e incitar a descontinuação.

Por outro lado, deve ser fornecida mais informação aos utentes em relação aos riscos clínicos e forenses que a toma de benzodiazepinas pode provocar, numa tentativa de desencorajar, desse modo, o seu uso irracional, abusivo e, nalguns casos, desnecessário e por períodos de tempo muito prolongados e desaconselhados.

Devido à pandemia que se vive atualmente, não foi possível realizar todos os estudos idealizados e, os que foram efetuados, não atingiram a dimensão pretendida e, por isso, os resultados são um pouco limitados. Desta forma, seria importante e útil a realização de estudos futuros, nesta temática, mas abrangendo todo o território nacional, visto que seria entender os hábitos de prescrição e consumo de benzodiazepinas e os conhecimentos dos portugueses em relação aos riscos clínicos e forenses das benzodiazepinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andersson JA, Brekke M, Vallersnes OM. **Acute poisoning from substance abuse of benzodiazepines**. Tidsskrift for den Norske Laegeforening. 2020; 140(10):1-4 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://europepmc.org/article/med/32602327

Ansilor RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Ansilor**[®]. Lisboa: Infarmed; 2007 [Acedido a 10 de abril de 2020].

Disponível

na

internet

em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=470&tipo_doc=rcm

António A, Remísio E. **Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal de 1995 a 2001**. Lisboa: Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde; 2002 [Acedido a 30 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/rel_benzodiazepinas.pdf/0f900134-a257-445a-8a15-e4e989981434

Aoshima T, Fukasawa T, Otsuji Y, Okuyama N, Gerstenberg G, Miura M, et al. **Effects of the CYP2C19 genotype and cigarette smoking on the single oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of estazolam**. Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2003; 27(3): 535-538 [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584602003573

Arakawa H, Sugiura S, Kawanishi T, Shin K, Toyoda H, Satoh T, et al. **Kinetic analysis of sequential metabolismo of triazolam and its extrapolation to humans using na entero-hepatic two-organ microphysiological system**. Lab on a Chip. 2020; 20(3): 537-547 [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet em: https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2020/lc/c9lc00884e

Balsa C, Vital C, Urbano C. – **III Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral – Portugal 2012.** Lisboa: SICAD; 2014. [Acedido a 1 de março de 2020] Disponível na internet em: http://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachm ents/135/III_InqueritoNacionalConsumo_deSPnaPG% 202012.pdf

Balsa C, Vital C, Urbano C. – **IV Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, Portugal 2016/17.** Lisboa: SICAD; 2018. [Acedido a 28 de outubro de 2020]

Disponível na internet em:

 $http://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachm \\ ents/181/IV\%20INPG\%202016_17_PT.pdf$

Beers Criteria (2019) - American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2019; 00:1-21 [Acedido a 21 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet em: https://qioprogram.org/sites/default/files/2019BeersCriteria_JAGS.pdf

Carmona R, Bicho C. **Serão as benzodiazepinas a panaceia para todos os males dos portugueses?**. Boletim de Farmacovigilância. 2001; 5(1):2-3 [Acedido a 30 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1277078/bf5-1-1trim2001.pdf/b5b92b4e-7319-4b53-a53d-39fb38d0be6a?version=1.1

Chambon JP, Perio A, Demarne H, Hallot A, Dantzer R, Roncucci R, et al. **Ethyl loflazepate: a prodrug from the benzodiazepine series designed to dissociate anxiolytic and sedative activities**. Arzneimittelforschung. 1985; 35(10): 1573-1577 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2866771

Christophersen AS, Karinen R, Mørland J, Gjerde H. The implementation of per-se limits for driving under the influence of benzodiazepines and related drugs: no increased risk for arrest during therapeutic use in Norway. Traffic Injury Prevention. 2020; 21(2):122-126 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.researchgate.net/publication/339634373_The_implementation_of_per-se_limits_for_driving_under_the_influence_of_benzodiazepines_and_related_drugs_No_increased_risk_for_arrest_during_therapeutic_use_in_Norway

Coutinho D, Vieira DN, Teixeira HM. **Condução sob influência de benzodiazepinas e antidepressivos – Prescrição Médica e Abuso**. Acta Médica Portuguesa. 2011; 24(3):431-438 [Acedido a 6 de agosto de 2020]. Disponível na internet em: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/461/169

Dalmadorm RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Dalmadorm**[®]. Lisboa: Infarmed; 2018 [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2338&tipo_doc=rcm

Danneberg P, Weber KH. **Chemical structure and biological activity of the diazepines**. British Journal of Clinical Pharmacology. 1983; 16:231S-243S [Acedido a 18 de agosto de 2020]. Disponível na internet em: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02295.x

Demetrin RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Demetrin**[®]. Lisboa: Infarmed; 2015 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2405&tipo_doc=rcm

DGS – Direção Geral da Saúde. **Norma nº 055/2011 de 27/12/2011 atualizada a 21/01/2015: Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos.** Lisboa: DGS; 2015 [Acedido a 17 de julho de 2019]. Disponível na internet em: https://www.dgs.pt/normas-clinicas/normas-clinicas.aspx

Diazepam RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento – Diazepam Ratiopharm**. Lisboa: Infarmed; 2018 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2528&tipo_doc=rcm

DIPE – Direção de Informação e Planeamento Estratégico. **Benzodiazepinas e análogos 2016**. Lisboa: Infarmed; 2017 [Acedido a 27 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utliliza%C3%A7%C3%A3o+de+Benzodiazepin as+e+an%C3%A1logos/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f

Dormicum RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Dormicum**[®]. Lisboa: Infarmed; 2018 [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2801&tipo_doc=rcm

Dormonoct RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Dormonoct**[®]. Lisboa: Infarmed; 2019 [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2806&tipo_doc=rcm

Drummer OH, Yap S. **The involvement of prescribed drugs in road trauma**. Forensic Science International. 2016; 265:17-21 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826848/

Dubois S, Bédard M, Weaver B. **The impact of benzodiazepines on safe driving**. Traffic Injury Prevention. 2008; 9(5):404-413 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15389580802161943

EMCDDA – *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*. **Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in Europe** – **findings from the DRUID project.** Luxemburgo: União Europeia - EMCDDA; 2012 [Acedido a 1 de março de 2020]. Disponível na internet em: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/743/TDXA12006ENN_402402.pdf

EMCDDA – European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Relatório Europeu sobre Drogas – Tendências e evoluções 2019. Luxemburgo: União Europeia - EMCDDA; 2019 [Acedido a 27 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724 TDAT19001PTN PDF.pdf

Falcão A. **Farmacocinética**. In: Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia. 5ª Ed. Porto: Porto Editora; 2006. p. 16-35

Fernandes H, Moreira R. Mexazolam: Clinical Efficacy and Tolerability in the Treatment of Anxiety. Neurology Therapy. 2014; 3: 1-14 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381915/pdf/40120_2014_Article_16.pdf

Fukami G, Hashimoto T, Shirayama Y, Hasegawa T, Watanabe H, Fujisaki M, et al. **Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potential in healthy subjects**. Annals of General Psychiatry. 2010; 9:37 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991318/pdf/1744-859X-9-37.pdf

Furtado C, Teixeira I. – **Evolução da utilização das benzodiazepinas em Portugal Continental entre 1999 e 2003.** Lisboa: Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed; 2005. [Acedido a 30 de janeiro de 2020] Disponível na internet em: https://www.dependencias.pt/ficheiros/conteudos/files/Estudo-BZD.pdf

Furtado C, Teixeira I. – **Utilização de benzodiazepinas em Portugal continental (1999-2003).** Acta Médica Portuguesa. 2006; 19(3):239-246. [Acedido a 18 de julho de 2019] Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17234086

Furtado C. – **Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012).** Lisboa: Gabinete de Estudos e Projectos - Infarmed; 2012. [Acedido a 31 de janeiro de 2020] Disponível na internet em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/psicofarmacos_relatorio2013+%281%29.pdf/3e525 68f-7f90-47c8-9903-d128395c73e5

Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. British Journal of Clinical Pharmacology. 1983; 16:11S-16S [Acedido a 18 de agosto de 2020]. Disponível na internet em: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02266.x

Guedes JMFS, Carvalho MCD. Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal continental entre 2000 e 2007. Revista da Faculdade de Ciências da Saúde. Porto. 2009; 6:284-295 [Acedido a 30 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: https://core.ac.uk/download/pdf/61007918.pdf

Guimarães S. **Interações farmacológicas**. In: Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia. 5ª Ed. Porto: Porto Editora; 2006. p. 863-868

Halcion RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo**das Características do Medicamento - Halcion®. Lisboa: Infarmed; 2013 [Acedido a 10 de abril de 2020].
Disponível
na
internet
em:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4113&tipo_doc=rcm

Hall RCW, Zisook S. **Paradoxical reactions to benzodiazepines**. British Journal of Clinical Pharmacology. 1981; 11:99-104 [Acedido a 30 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1401636/pdf/brjclinpharm00207-0090.pdf

Heide G, Høiseth G, Middelkoop G, Øiestad AML. **Blood concentrations of designer benzodiazepines: relation to impairment and findings in forensic cases.** Journal of Analytical Toxicology. 2020; pp:1-10 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://academic.oup.com/jat/advance-article/doi/10.1093/jat/bkaa043/5829855

Huddart R, Leeder JS, Altman RB, Klein TE. **PharmGKB summary: clobazam pathway, pharmacokinetics**. Pharmacogenetics and Genomics. 2018; 28(4):110-115 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5914180/

Hurlé MA. **Fármacos anestésicos generales**. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacología Humana. 3ª Ed. Barcelona: Masson, S.A.; 1997. p. 477-488

Hurlé MA. **Fármacos ansiolíticos y sedantes**. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacología Humana. 3ª Ed. Barcelona: Masson, S.A.; 1997. p. 455-464

INCB – *International Narcotics Control Board*. **Report of the International Narcotics Control Board for 2019.** Vienna: Nações Unidas - INCB; 2020 [Acedido a 20 de outubro de 2020]. Disponível na internet

 $https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2019/Annual_Report_Chapters/English_ebook_AR2019.pdf$

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Prontuário Terapêutico Online**. Lisboa: Infarmed; Última atualização:2016 [Acedido a 17 de julho de 2019]. Disponível na internet em: https://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano**. Lisboa: Infarmed; 2020 [Acedido a 29 de outubro de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php

Lei n.º 18/2007 de 17 de maio. Diário da República nº 95/2007 – Série I. Lisboa: Assembleia da República. [Acedido a 21 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: https://dre.pt/pesquisa//search/520799/details/maximized

Lei nº 72/2013 de 3 de setembro. **Artigo 157.º**. Diário da República nº 169/2013 – Série I. Lisboa: Assembleia da República. [Acedido a 21 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-

Lei nº 72/2013 de 3 de setembro. **Artigo 81.º**. Diário da República nº 169/2013 – Série I. Lisboa: Assembleia da República. [Acedido a 21 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-

Lendormin RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Lendormin**[®]. Lisboa: Infarmed; 2012 [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4954&tipo_doc=rcm

Lexotan RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo**das Características do Medicamento - Lexotan[®]. Lisboa: Infarmed; 2018 [Acedido a 5 de abril de 2020].
Disponível
na
internet
em:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5010&tipo_doc=rcm

Librax RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Librax**[®]. Lisboa: Infarmed; 2018 [Acedido a 6 de abril de 2020].

Disponível

na

internet

em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5013&tipo_doc=rcm

Marc B, Baudry F, Vaquero P, Zerrouki L, Hassnaoui S, Douceron H. **Sexual assault under benzodiazepines submission in Paris suburb**. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2000; 263:193-197 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://link.springer.com/article/10.1007/s004040050282

Medipax RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Medipax**[®]. Lisboa: Infarmed; 2015 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5392&tipo_doc=rcm

Mendes AP. **Medicamentos e Condução**. Boletim do Centro de Informação do Medicamento. Ordem dos Farmacêuticos. 2019; abril-junho:5-7 [Acedido a 16 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: file:///C:/Users/Adriana/Downloads/boletimcim_jul_set2019_final_15400713315dc00b853bcdd.pdf

Monti J. **Fármacos hipnóticos**. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacología Humana. 3ª Ed. Barcelona: Masson, S.A.; 1997. p. 469-476

NCBI - National Center for Biotechnology Information. **PubChem® Compound Summary**. USA: Nacional Library of Medicine; 2020 [Acedido a 21 de agosto de 2020]. Disponível na internet em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/

Neves IT, Oliveira JSS, Fernandes MCC, Santos OR, Maria VAJ. **Physicians's beliefs and attitudes about benzodiazepines: a cross-sectional study**. BMC Family Practice. 2019; 20(71):1-8 [Acedido a 21 de novembro de 2019]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535184/

Normison RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Normison**[®]. Lisboa: Infarmed; 2007 [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6231&tipo_doc=rcm

Olcadil RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo** das Características do Medicamento - Olcadil[®]. Lisboa: Infarmed; 2018 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download ficheiro.php?med id=6378&tipo doc=rcm

Oliveira J, Neves I, Fernandes M, Santos O, Maria V. **Prescribing and facilitating withdrawal from benzodiazepines in primary health care**. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 2019; 35:305-312 [Acedido a 30 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12239/pdf

Osswald W, Moura D. **Sedativos, hipnóticos e tranquilizantes**. In: Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia. 5^a Ed. Porto: Porto Editora; 2006. p. 69-80

Osswald W. **Dependência, habituação e toxicomania**. In: Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia. 5^a Ed. Porto: Porto Editora; 2006. p. 246-255

Parekh V. **Psychoactive drugs and driving**. Australian Prescriber. 2019; 42(6):182-185 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/psychoactive-drugs-and-driving

Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilge MA, Bohnert ASB. **Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study**. BMJ. 2015; 350:1-8 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.bmj.com/content/350/bmj.h2698

Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. Adverse drug events – Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. PLoS One. 2017; 12(6):1-11 [Acedido a 18 de julho de 2019]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456097/pdf/pone.0178626.pdf

Serenal RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Serenal**[®]. Lisboa: Infarmed; 2001 [Acedido a 10 de abril de 2020].

Disponível

na

internet

em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7843&tipo_doc=rcm

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. **Relatório Anual 2017 – A situação do país em matéria de drogas e toxicodependência**. Lisboa: SICAD; 2018 [Acedido a 1 de março de 2020]. Disponível na internet em: http://www.sicad.pt/BK/Publicacoes/Lists/SICAD_PUBLICACOES/Attachments/145/Relat%C3%B3 rioAnual%202017%20ASitua%C3%A7%C3%A3oDoPa%C3%ADsEmMat%C3%A9riadeDrogasETo xicodepend%C3%AAncias.pdf

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. **Sinopse Estatística 2017 - Medicamentos**. Lisboa: SICAD; 2019 [Acedido a 17 de julho de 2019]. Disponível na internet em: http://www.sicad.pt/PT/EstatisticaInvestigacao/Documents/2019/SinopseEstatistica17_medicamentos. pdf

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. **Relatório Anual 2018** – **A situação do país em matéria de drogas e toxicodependência**. Lisboa: SICAD; 2019 [Acedido a 1 de março de 2020]. Disponível na internet em: http://www.sicad.pt/PT/Documents/2019/relatorio_2018/Relat%C3%B3rioAnual_2018_ASitua%C3%A7%C3%A3oDoPa%C3%ADsEmMat%C3%A9riadeDrogasEToxicodepend%C3%AAncias.pdf

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. **Sinopse Estatística 2018 - Medicamentos**. Lisboa: SICAD; 2019 [Acedido a 27 de fevereiro de 2020].

Disponível na internet em:

http://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/Documents/2020/sinopses/SinopseEstatistica18_medicamentos.pdf

Silva PS. **Antiepilépticos**. In: Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia. 5ª Ed. Porto: Porto Editora; 2006. p. 175-189

Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. **Prevalence of potentially inappropriate** medication in the older adult population within primary care in Portugal: a nationwide cross-sectional study. Patient Preference and Adherence. 2019; 13:1569-1576 [Acedido a 18 de novembro de 2019]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6756837/

Skov L, Holm KMD, Johansen SS, Linnet K. **Postmortem brain and blood reference concentrations of alprazolam, bromazepam, chlordiazepoxide, diazepam and their metabolites and a review of the literature**. Journal of Analytical Toxicology. 2016; 40:529-536 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet em: https://academic.oup.com/jat/article/40/7/529/2364142

Tamsen F, Sturup J, Thiblin I. **Association between homicide injury severity and benzodiazepine influence**. Forensic Sciences Research. 2020; pp:1-6 [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível na internet

em: https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/20961790.2020.1767867?scroll=top&needAccess=t rue

Tavares JC. **Anestésicos gerais e anestésicos locais**. In: Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia. 5ª Ed. Porto: Porto Editora; 2006. p. 159-174

Trevor AJ. **Sedative-Hypnotic Drugs**. In: Bertram G, Katzung, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. 13^a Ed. USA: Mc Graw Hill Education; 2015. p. 369-382

Unakalm RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Unakalm**[®]. Lisboa: Infarmed; 2016 [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8870&tipo_doc=rcm

Vaz AF, Magalhães AS, Lourenço A, Costa J, Guerreiro M, Ribeiro N. **Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública**. Comissão de Farmácia e Terapêutca da ARSLVT. Boletim Terapêutico. 2017; 1:1-6 [Acedido a 11 de abril de 2020]. Disponível na internet em: https://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/3020/Boletim_Terapeutico_-___Utilizacao_de_Benzodiazepinas_Um_grave_problema_de_saude_publica_Setembro_2017.pdf

Vilaça A, Vieira A, Fernandes A, Ribeiro D, Esteves I. **Characterisation of benzodiazepine use in an older population registered in family health units in the region of Minho, Portugal**. Geriatrics. 2019; 4(27):1-6 [Acedido a 18 de novembro de 2019]. Disponível na internet em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473347/

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health. **ATC/DDD Index**. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2019 [Acedido a 11 de janeiro de 2020]. Disponível na internet em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05&showdescription=no

Wick JY. **The history of benzodiazepines**. The Consultant Pharmacist. 2013; 28(9):538-548 [Acedido a 9 de agosto de 2020]. Disponível na internet em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24007886/

Xanax RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. **Resumo das Características do Medicamento - Xanax**[®]. Lisboa: Infarmed; 2018 [Acedido a 5 de abril de 2020].

Disponível

na

internet

em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9314&tipo_doc=rcm

Xiang P, Min S, Drummer OH. Review:Drug concentrarions in hair and their relevance in drug facilitated crimes. Journal of Forensic and Legal Medicine. 2015; 36:126-135 [Acedido a 6 de novembro de 2020]. Disponível na internet em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454219/

ANEXOS

Anexo I : Questionário

O meu nome é Adriana Oliveira, sou aluna de Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Solicito encarecidamente a sua colaboração no preenchimento deste questionário que, no contexto do consumo de benzodiazepinas, vai procurar avaliar a realidade do consumo em diferentes tipos de populações (vilas e cidades), assim como o conhecimento dos mesmos sobre as substâncias em questão.

Este questionário é **ANÓNIMO**, e fará parte de um Trabalho Final de Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Desde já, fico-lhe muito grata pela colaboração.

1. Idade	
2. Sexo F M	
3. Mora em que localidade	
4. Estado Civil	
a) Solteiro(a)	
b) Casado(a)	
c) Viúvo(a)	
d) Divorciado(a)	
e) União de facto(a)	
5. N° do agregado familiar	
6. Relação entre familiares	
a) Muito boa	
b) Boa	
c) Satisfatória	
d) Má	
e) Inexistente	
7. Qual o seu nível de escolaridade?	
8. Qual a sua profissão (de uma forma geral, não identificativa)?	

9. Quais os medicamentos que se encontra a tomar atualmente?
10. Toma alguma benzodiazepina?
Não 🔲
Sim
11. Se respondeu SIM à questão anterior, indique qual a substância/medicamento que tom
12. Sabe porque é que as benzodiazepinas são usadas?
a) Porque são estimulantes?
b) Porque são depressoras?
c) Porque são alucinogénias?
d) Porque aumentam a atenção?
e) Porque excitam?
f) Porque tranquilizam?
g) Porque fazem dormir?
Outros motivos (indique por favor):
14. Quem lhe prescreveu este medicamento?15. O médico deu-lhe mais alguma terapêutica, por exemplo, dar uns passeios, ir ao ginásio, sair con termo de contrata de
amigos?
16. Ainda está a tomar benzodiazepinas? Há quanto tempo?
a) $0-3$ meses \square
b) 3 – 6 meses
c) 6 – 12 meses
d) 12 – 24 meses
e) 24 – 48 meses
\mathbf{f}) > 48 meses
17. Se já não está a tomar benzodiazepinas, tomou durante quanto tempo?
18. Durante a toma destes medicamentos, o médico que lhe prescreveu fez-lhe algum seguimento
marcou mais consultas?
Não 🔲
Sim

19. Se respor	ondeu SIM à questão anterior, indique que tipo de seguir	mento lhe fez
20. Com a to	oma destes medicamentos notou alguma alteração no se	u corpo ou mente?
Não) <u> </u>	
Sim	n 🔲	
21. Se respor	ondeu SIM à questão anterior, indique quais as alteraçõe	s que sentiu (para melhor e/ou para
pior e pode s	selecionar mais do que uma opção)	
a) A	Alterações de memória	
b) S	Sonolência	
c) A	Alterações de visão	
d) I	Dificuldade em articular palavras	
e) I	Incoordenação motora	
f) (Confusão mental	
Outra	ras alterações (indique quais por favor)	
Sim Não	<u> </u>	
23. Já consur	ımiu álcool enquanto se encontrava medicada(o) com es	te medicamento?
Sim		
Não		
24. Estes med	edicamentos potenciam ou diminuem os efeitos do álcoo	1?
	enciam	
Dimi	ninuem	
25. É condute	ator(a)?	
Sim	n 🗖	
Não		
26. Se respon	ondeu SIM à questão anterior, já conduziu quando estava	medicado(a) com benzodiazepinas?
Sim	n 🔲	
Não		
27. Sabe se e	este tipo de medicamentos pode provocar alterações na	capacidade de conduzir?
Sim		-
Não		

28. Em Portugal, é proibido conduzir sob o efeito de benzodiazepinas?
Sim
Não 🗆
Não Sei 🔲
29. Alguma vez cedeu uma das suas medicações (benzodiazepinas) a alguém?
Não 🔲
Sim
30. Se respondeu SIM à questão anterior, indique qual a substância/medicamento que cedeu e porquê
31. Tem conhecimento de que estes medicamentos podem ser usados para a prática de crimes?
Não 🗖
Sim
Sim 32. Se respondeu SIM à questão anterior, indique que situações é que conhece que podem acontecer:

Uma vez mais o meu sincero agradecimento por ter despendido do seu tempo para colaborar na minha Tese de Mestrado!